

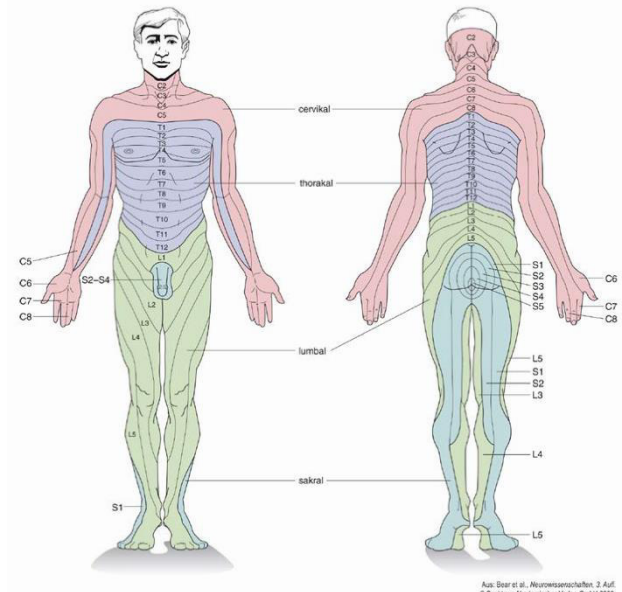
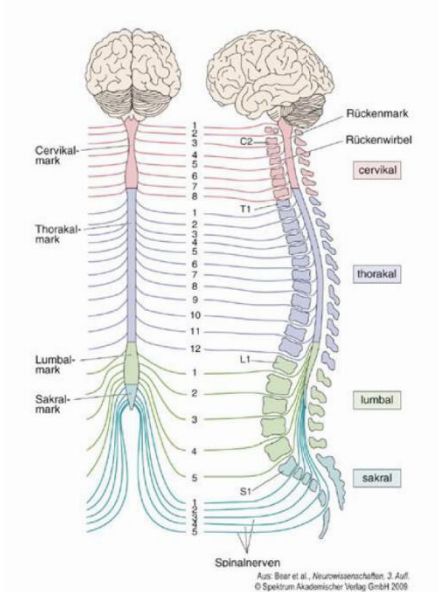
3. Somatosensorisches System

Allgemein

- Unterscheidung von mechanischen Reizen nach Lokalisation, Entstehung und Beschaffenheit
- beinhaltet Tastsinn, Temperatursinn, Schmerzsin und Propriozeption

Dermatome:

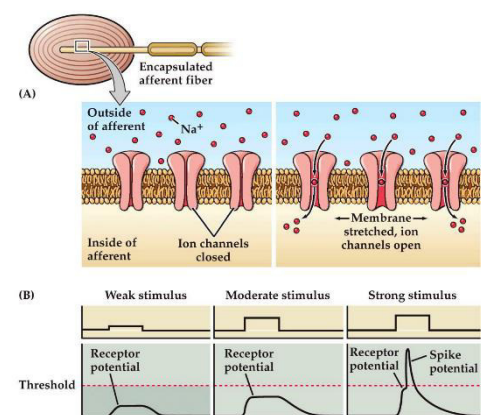
- Hautgebiet, das von einem Spinalnerven (viele Axone) innerviert wird
- hilft bei Diagnose/Ursachensuche von Krankheiten (z.B. Gürtelrose)
- Benachbarte Dermatome überlappen sich



12.11 Dermatome. Diese Darstellungen zeigen die Kartierung der ungefähren Dermatombegrenzungen auf dem Körper. Benachbarte Dermatome sind nicht scharf voneinander getrennt, sondern überlappen sich. Der erste Spinalnerv (C1) ist rein motorisch und besitzt kein zugeordnetes Dermatom.

Signaltransduktion:

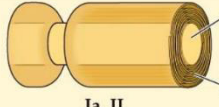
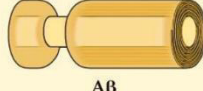
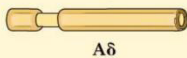
- Umwandlung eines Stimulus in ein elektrisches Signal
- Bsp. Mechanorezeptor (Pacini-Körperchen): Nervenendigung umgeben Kapsel aus Perineural- und Schwannzellen
- Druckreiz verformt Kapsel
- dehnungssensitive Kationenkanäle in der Membran geöffnet
- Bildung eines Rezeptorpotentials, abhängig von der Stimulusintensität
- mechanisch-sensitive Ionenkanäle → reagieren auf Druck/mechan. Verformung



Klassifizierung sensorischer Nerven:

- nach Axondurchmesser:
 - Axondurchmesser bestimmt Geschwindigkeit, mit der sich ein Aktionspotential fortpflanzen kann: je dicker das Axon, desto größer die Geschwindigkeit
- anhand der Adaptionsgeschwindigkeiten:

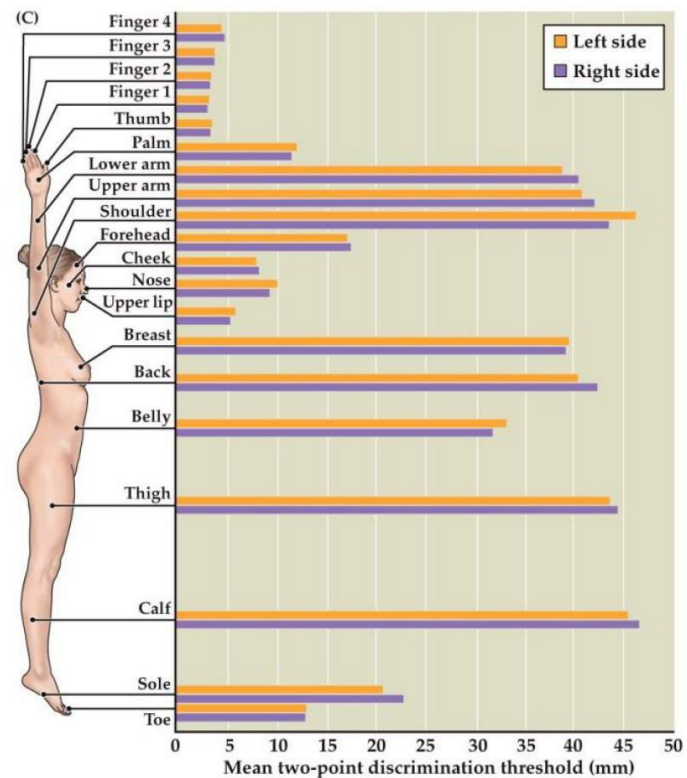
- **langsam** adaptierend:
vermitteln fortlaufend Information eines Stimulus z.B. über Größe und Form eines Objekts
- **schnell** adaptierend:
werden inaktiv bei andauernder Stimulation, vermitteln kurzzeitige Veränderungen

SENSORY FUNCTION	RECEPTOR TYPE	AFFERENT AXON TYPE*	AXON DIAMETER	CONDUCTION VELOCITY
Proprioception	Muscle spindle	 Ia, II	13–20 μm	80–120 m/s
Touch	Merkel, Meissner, Pacinian, and Ruffini cells	 A β	6–12 μm	35–75 m/s
Pain, temperature	Free nerve endings	 A δ	1–5 μm	5–30 m/s
Pain, temperature, itch	Free nerve endings (unmyelinated)	 C	0.2–1.5 μm	0.5–2 m/s

NEUROSCIENCE 5e, Table 9.1
© 2012 Sinauer Associates, Inc.

Rezeptive Felder:

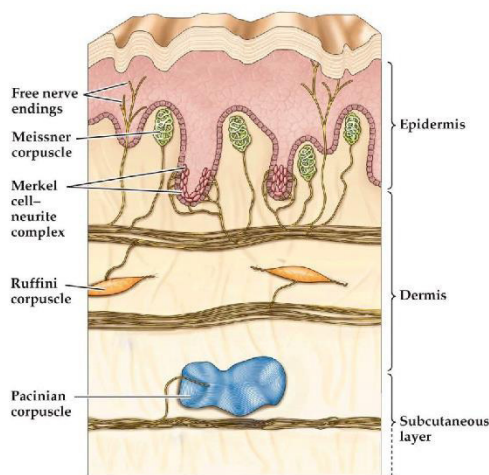
- = (Haut-)Bereich, der bei Stimulation das Membranpotenzial **eines** Neurons verändert
- Größe der rezeptiven Felder bestimmt Genauigkeit, mit der taktile Stimuli wahrgenommen werden
- Wie groß ist ein rezeptives Feld an einer bestimmten Stelle? → Test: In welchem Abstand können zwei Punktberührungen als getrennt wahrgenommen werden (= Zweipunktdiskrimination)? z.B. Fingerspitzen 2mm, Unterarm 40 mm



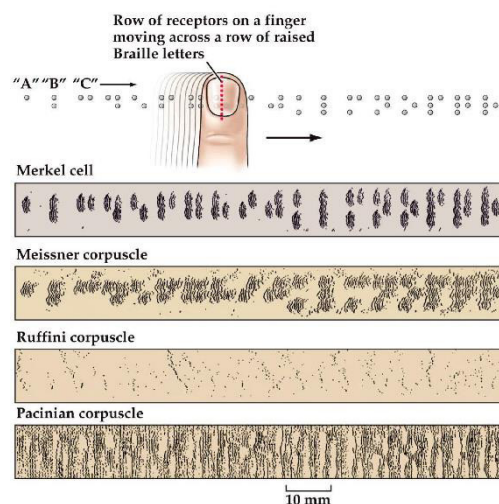
NEUROSCIENCE 5e, Figure 9.3 (Part 3)
© 2012 Sinauer Associates, Inc.

Mechanorezeptoren für Tastsinn:

	Merkelzell-Rezeptoren	Meissner-Körperchen	Pacini-Körperchen	Ruffini-Körperchen
<i>Adaption</i>	langsam	schnell adaptierend	schnell adaptierend	langsam adaptierend
<i>In welcher Schicht?</i>	in der Epidermis (in den Fingerspitzen häufig)	Kapsel aus Schwann-Zellen	liegen tief in der Dermis/subkutanen Schichten	liegen in der Dermis
<i>Funktion</i>	Erkennen von Form und Textur	Bewegungsdetektion (auf der Haut)	Wahrnehmung von Vibrationen	Wahrnehmung von Bewegungen (z.B. Fingerbewegung)



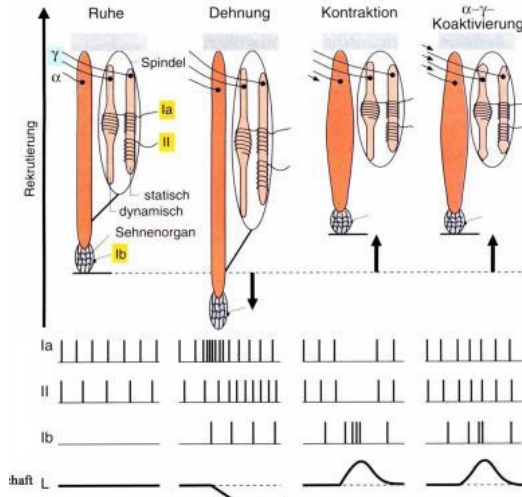
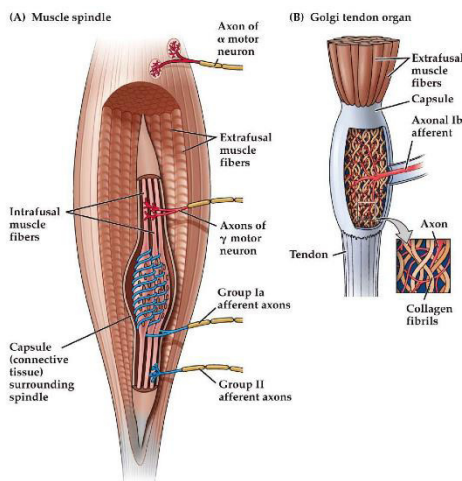
NEUROSCIENCE 5e, Figure 9.5
© 2012 Sinauer Associates, Inc.



NEUROSCIENCE 5e, Figure 9.6
© 2012 Sinauer Associates, Inc.

Propriozeptoren:

- Informationen über Muskellänge und -spannung
- Muskelspindeln:
 - Ende der Muskelspindel kontrahierbar (Mitte nicht)
 - mehrere Typen spezialisierter Skelettmuskelfasern innerhalb einer Bindegewebskapsel
 - Nervenfasern vom Typ 1a
 - Wahrnehmung der Längenveränderung des Muskels
- Golgi-Sehnen-Organ:
 - Messung der Muskelspannung
- Antwortverhalten:
 - α -Motoneurone und γ -Motoneurone sorgen für Kontraktion der Muskelspindeln
- Patienten mit Problemen bei der Propriozeption haben Schwierigkeiten, die Position der eigenen Arme und Beine im Raum wahrzunehmen (ohne visuelle Kontrolle)



- Antwortverhalten der Ia- und II- Afferenzen
- bei **passiver Dehnung** Entladung proportional zur Muskellänge
- bei **aktiver Kontraktion** ginge die Entladungsrate theoretisch auf Null zurück
- Durch α/γ -Koaktivierung bleibt die optimale Empfindlichkeit der Muskelspindel erhalten

12

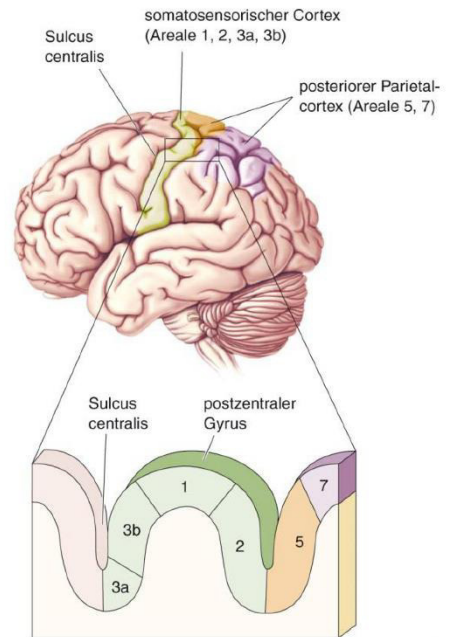
Übertragung von somatosensorischen Informationen zum ZNS:

- **Hinterstrangbahn:**
 - Übertragung von Berührungs- und Vibrationsinformationen vom **Körper** zum Gehirn
 - Nerven aus **unteren Gliedmaßen** verlaufen in einem medialen Nervenbündel (**Fasciculus gracilis**), endet im **Nucleus gracilis**
 - Nerven aus den **oberen Gliedmaßen** verlaufen in einem lateraleren Nervenbündel (**Fasciculus cuneatus**), endet im **Nucleus cuneatus**
 - N. gracilis und cuneatus überkreuzen die Mittellinie und bilden den **Lemniscus medialis** → Pons & Mittelhirn → **Thalamus** → primärer **somatosensorischen Cortex**
- **Trigeminale Bahn**
 - Übertragung von Berührungs- und Vibrationsinformationen vom **Gesicht** zum Gehirn durch Hirnnerven: über die 12 Hirnnerven
 - **Nervus trigeminus**: teilt sich in 3 periphere Nervenstränge auf (vermitteln Information aus Gesicht, Mund- und Zungenbereich und Dura mater)
 - **Nervus facialis, Nervus glossopharyngeus, Nervus vagus**: vermitteln Informationen von Hautbereichen um die Ohren, Nasen- und Rachenregion
- **Spinocerebellärer Trakt**
 - Information über Position der Gliedmaßen und anderer Körperteile im Raum (**Propriozeption**)
 - Reflexregulation
 - Willkürbewegung
 - keine Überkreuzung der Körperhälften
 - Nerven treten in das Rückenmark ein und verzweigen
 - manche Nervenäste im Hinterhorn bilden Synapsen mit Neuronen des Vorderhorns: Reflexe („no-brainer“)
 - manche Äste ziehen zu höheren Hirnarealen, z.B. Cerebellum, somatosensorischer Cortex

Somatosensorischer Cortex:

Folgende Brodmann-Areale bilden den primären somatosensorischen Cortex (S1)

- Areal 3b:
 - Signale vom Thalamus
 - Aktivierung v.a. durch Tastsignale
 - Läsionen beeinträchtigen somatosensorische Wahrnehmung
 - elektrische Stimulation kann somatosensorische Wahrnehmungen hervorrufen
- Areal 3a:
 - Signale vom Thalamus
 - Wahrnehmung der Körperhaltung
- Areal 1 + 2:
 - erhalten Signale von Area 3b
 - 3b → 1: Information über strukturelle Beschaffenheit
 - 3b → 2: Information über Größe und Gestalt



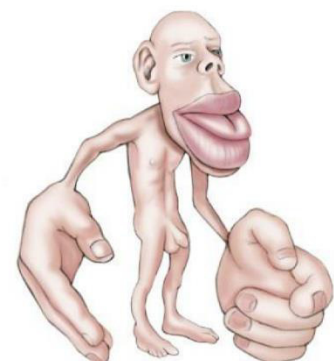
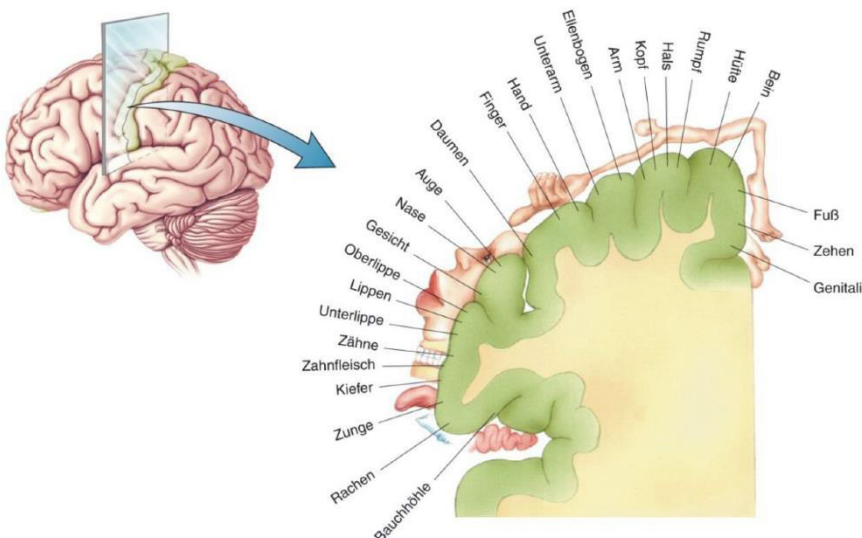
Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Eigenschaften des somatosensorischen Cortex:

- Informationsübertragung erfolgt seriell → späte Verschaltungsareale sind „Entscheidungsträger“
- Sekundärer somatosensorischer Cortex: Zusammenführung der Informationen
- **Somatotopie:** = geordnete Abbildung von Körperregionen auf Hirnstrukturen, z.B. somatosensorische Cortex
 - Abbildung nicht kontinuierlich, z.B. Repräsentation der Hand trennt Gesichts- und Kopfbereiche
 - Körper nicht maßstabsgetreu abgebildet → relative Größe eines sensorischen Cortexareals korreliert mit der Dichte der sensorischen Eingänge aus dem betreffenden Körperabschnitt
 - Somatotopie spezies-abhängig: z.B. Vibrissen der Maus werden auf einem großen Bereich des sensorischen Cortex abgebildet

Aufbau:

- Neuronenpopulationen in **Säulen** unterteilt
- Sensorische Neurone, die gleichartige Signale verarbeiten, sind in vertikalen Säulen angeordnet:
 - jedes Fingerglied (z.B. D1-D3) wird durch ein benachbartes Cortexareal repräsentiert
 - abwechselnd: Säulen mit Neuronen mit langsam bzw. schnell adaptierenden Neuronen

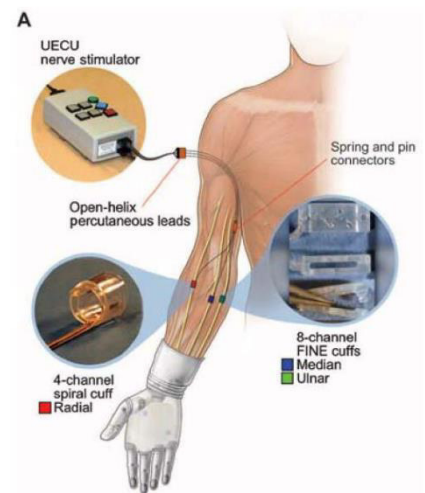


Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

- Funktion der säulenartigen Anordnung unbekannt
- Modellierung corticaler Säulen: Human Brain Project (EU)

Plastizität:

- **Strukturplastizität:** Größe von sensorischen Hirnrindenbereichen nutzungsabhängig veränderbar
 - Bsp.: Nach Verlust eines Körperteils übernimmt der zugehörige Teil des somatosensorischen Cortex Aufgaben der umgebenden Gebiete
 - Anwendung: Erlernen von Musikinstrumenten, Anpassung an Neuroprothesen
- **Phantomschmerz:** Verlust einer Gliedmaße kann bewirken, dass Berührungen anderer Körperteile als Berührungen der fehlenden Gliedmaße empfunden werden
 - Ursache: das für die Hand zuständige Cortexareal erhält nach der Amputation keine Informationen mehr
 - Probleme bei kosmetischen Prothesen/mechanische Prothesen ohne sensorisches Feedback → Bewegungen und Greifen von Objekten können nur visuell kontrolliert werden
- Neuroprothesen, z.B. Hand:
 - 3 Elektroden werden an 3 Nerven angeschlossen: 2 Elektroden („FINEs“) an Mittelarmnerv und Ellennerv angeschlossen, 1 Elektrode („spiral electrode“) an Speichennerv angeschlossen; Elektroden in mittleren Unterarm implantiert und mit perkutanen Kabeln verbunden, die am Oberarm austreten
 - „Druck-auf-Kirsch“-Test
 - Ergebnis:
 - unterschiedliche Formen der Druckwahrnehmung möglich: konstanter Druck, Druckpuls
 - Performanz und Nutzerzufriedenheit durch sensorisches Feedback verbessert
 - sensorisches Feedback verringert Schmerzen der Phantomhand
 - plastische Veränderungen im somatosensorischen System wahrscheinlich
 - Propriozeption fehlt
 - operativer Eingriff nötig
 - keine Langzeitstudien
 - bislang wenige Probanden untersucht
 - marktgängige Prothesen nicht verfügbar



4. Visuelles System

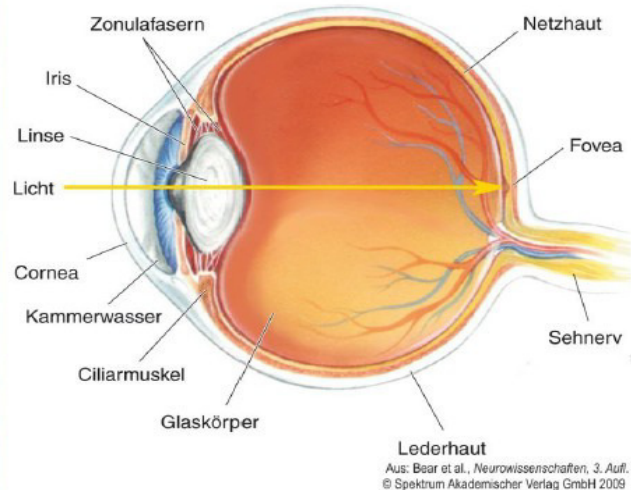
WS 17/18

Visuelle Wahrnehmung

- Farbkonstanz (Früchte haben immer dieselbe Farbe) = ererbtes Wissen – zielt auf Überleben ab
→ nur die Änderung ist wichtig, nicht die exakte Farbe

Bildentstehung im menschlichen Auge

- Licht wird auf Cornea maßgeblich gebrochen
- *Akkommodation*: Ziliarmuskel kontrahiert, um nahe Objekte (<9m) scharf zu stellen – Formänderung der Linse
- *Pupillenreflex*: reguliert einfallende Lichtmenge und Tiefenschärfe

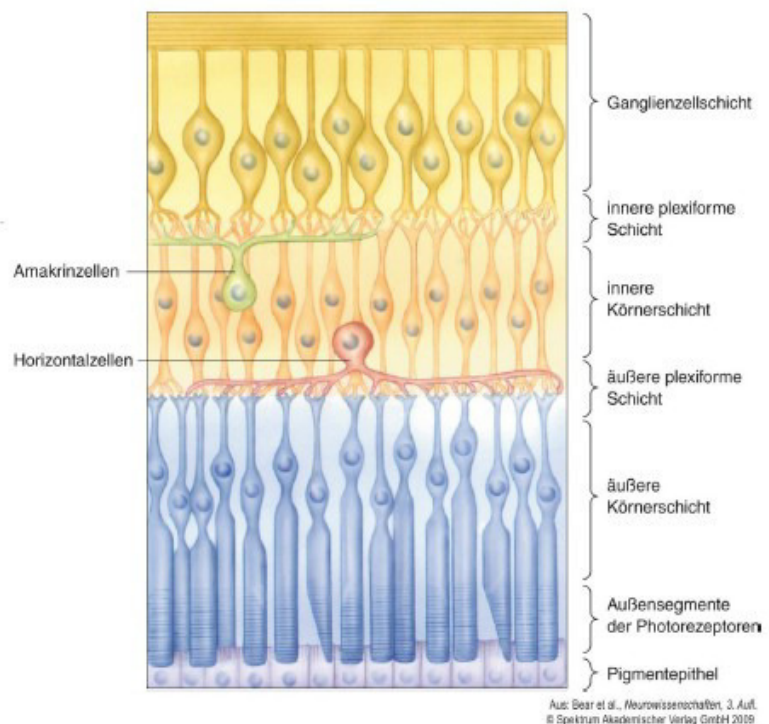


Embryonale Entwicklung der Retina

- Linse aus Ektoderm geformt, im Vorderhirn
- Augenbläschen aus Augenbechern heraus
- Innere Wand: Retina, äußere: Pigmentepithel

Aufbau der Retina

- ist Teil des ZNS
- Photorezeptoren sind lichtabgewandt: Licht muss erst durch Nervenzellen und Blutgefäße durch, um an Sinneszellen zu gelangen



Phototransduktion

- Ruhepotential Stäbchen: -30mV (durch Dunkelstrom → offene Na⁺ Kanäle)
- cGMP hält Kanäle offen
- Lichtabsorption aktiviert Rhodopsin
- G-Protein (Transducin) aktiviert Phosphodiesterase
- cGMP-Abbau ↑, Kanäle schließen → Hyperpolarisation und Glutamat-Ausschüttung ↓

Ganglienzellen

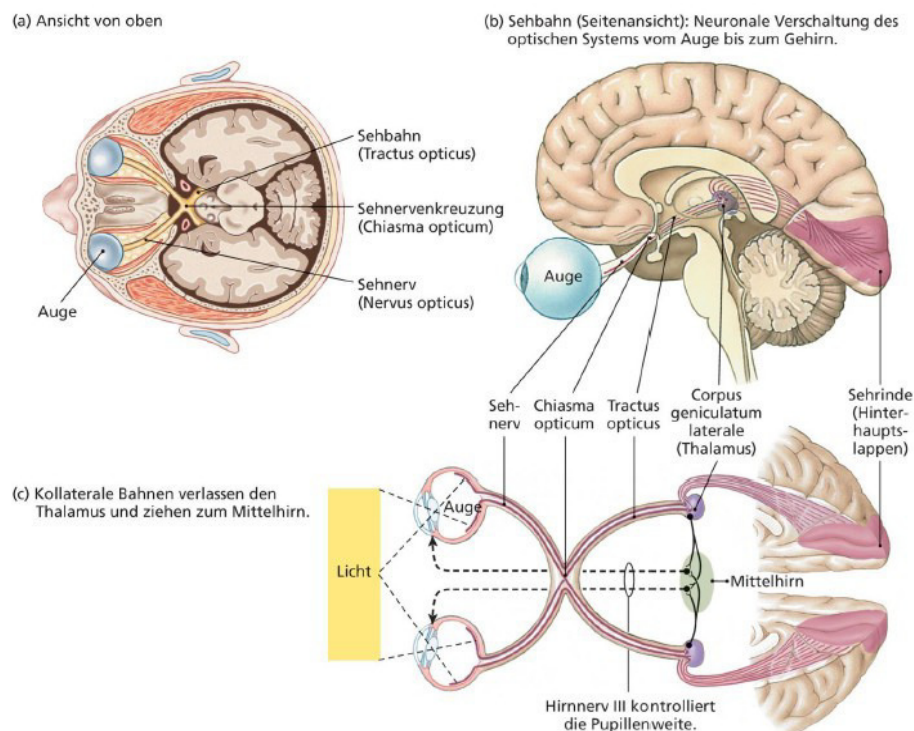
Zelltypen

reagieren alle auf unterschiedliche Reize und haben spezifische Antworteigenschaften:

- 5% M-Zellen: große rezeptive Felder, empfindlich für kontrastschwache Reize, phasische Reaktion auf Reize
- 90% P-Zellen: klein, tonische Reaktion auf Lichtreize, Übertragung von Farbinformationen
- 5% nonM-nonP-Zellen: K-Zellen, z.T. farbempfindlich

Retinofugale Bahn

- *Sehnerv* = Axone der retinalen Ganglienzellen (Nervus opticus)
- Sehnerven vereinigen sich zum *Chiasma opticum* (nur Fasern der nasalen Retinalhälfte treten zur gegenüberliegenden Hirnseite, temporale (außen) nicht → linke Hälfte des Gesichtsfeldes wird in rechte Hirnseite abgebildet und andersherum)
- *Sehbahn*: Tractus opticus
- *Corpus geniculatum laterale*: im dorsalen Thalamus, Umschaltung und Projektion in primären visuellen Cortex (auch V1 oder Area 17)
 - c.g.l. Hat Kurzschlüsse für Reflexe und schnelle Reaktionen

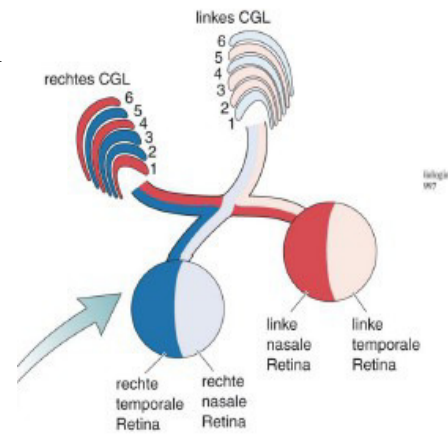


Gesichtsfeld

- mittlerer Teil des Gesichtsfeldhälften werden von beiden Netzhäuten abgebildet → *Binokuläres Gesichtsfeld*
- Defekte: Durch Verletzungen im Bereich der retinofugalen Projektion
 - Durchtrennung des linken Sehnervs → Sehvermögen des linken Auges verloren
 - Durchtrennung des linken Tractus opticus: Sehvermögen im rechten Gesichtsfeld beider Augen verloren
 - Durchtrennung der Sehnervkreuzung: nur kreuzende Fasern beschädigt, periphere Sicht bleibt erhalten

Aufbau des Corpus geniculatum laterale (CGL)

- Informationen aus beiden Augen unterschiedlich, werden geschichtet und geordnet
 - 6-schichtiger Aufbau
- M-Zellen projizieren zum *magnozellulären CGL*
- P-Zellen zum *parvozellulären*
- nur non-M-non-P Zellen: projizieren mitten rein (*koniozelluläre Schichten*)
- Neurone schicken Axone zur primären Sehrinde
- *cortico-fugale Rückprojektion* von primärer Sehrinde
- bei Gehirnanalyse muss man Evolution beachten, Gehirn wird umstrukturiert, aber nicht neu erfunden

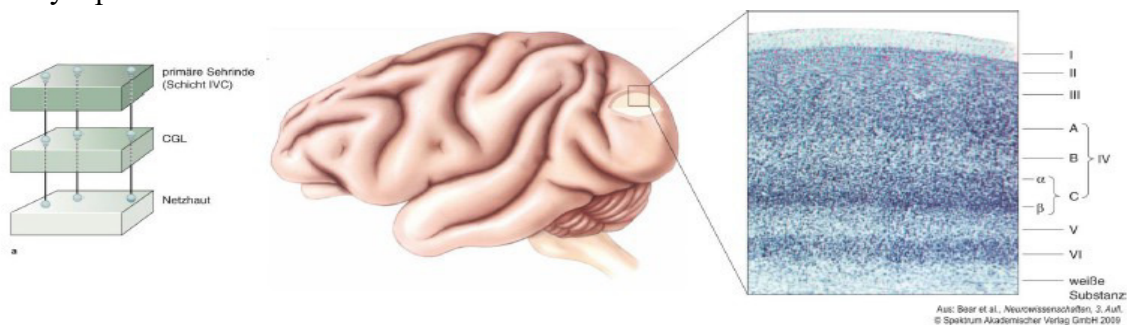


Aufbau des Primären visuellen Cortex

- Brodman Areal 17, V1 oder striärer Cortex („Streifen“)
- umfasst Großteil des Occipitallappens
- *Retinotopie*: 2D Abbildung der „Karte“ der Netzhaut wird unter Beibehaltung der räumlichen Beziehungen auf CGL und Sehrinde übertragen
 - Nachbarzellen in Netzhaut übertragen Infos auf Nachbarzellen in Zielstruktur (*topografische Organisation*)
 - unterschiedliche Dichte der rezeptiven Felder von Ganglienzellen in Fovea und in Peripherie → Verzerrung und Vergrößerung
 - *Fovea centralis*: Punkt des schärfsten Sehens, weil jede Sinneszelle eine Ganglienzellen hat → direkte Informationsleitung (am Rand Info an mehrere Ganglienzellen → unscharf)

Aufbau der Primären Sehrinde

- laminare Struktur, 2mm dick, 6 Schichten, gehört zu V1
- verschiedene Neuronentypen zB.
 - bedornte Sternzellen (bilden nur Verknüpfungen innerhalb des Cortex)
 - Pyramidenzellen (Dendriten in andere Schichten, nur Axon verlässt primäre Sehrinde)
- Die meisten Axone aus CGL enden in Schicht **IVC**: magnozellulärer CGL projiziert in Schicht **IVC α** , parvozellulärer CGL projiziert in Schicht **IVC β** , koniozellulärer CGL bilden Synapsen in Schicht **II** und **III**



Interkortikale Verbindungen in V1

- radiale Verbindungen: senkrecht durch corticale Schichten, für retinotopie Organisation
- horizontale: durch Pyramidenzellen in Schicht III (hier: Infos von links und rechts kommen zum ersten Mal zusammen)
- Integration der Information von rechtem und linkem Auge durch Sternzellen
- Schielambyopie: Sehachsen beider Augen liegen nicht übereinander

- unterschiedliche Informationen von beiden Augen, Hirn blendet eine Infoleitung aus)

Rezeptive Felder

Gesamtheit aller Sinneszellen, die auf eine efferente Nervenzelle einwirken

- rezeptive Felder entsprechen Pixeln
- in Peripherie wenige, in Fovea viele → scharfes Sehen

Feststellung der Orientierungsselektivität eines rezeptiven Feldes

- visuelle Reize als Lichtbalken verschiedener Orientierung in Auge projiziert (Auge nimmt Kanten in eine bestimmte Richtung wahr)
- Stimulus-induzierte Aktionspotentiale lassen auf Orientierungsselektivität rückschließen
 - tangentielle Ableitung: systematische Änderung der Orientierungspräferenz
 - Analyse der Objektform
- Richtungsselektivität der rezeptiven Felder

Parallele Verarbeitungspfade

- Infos – Farbe (nonMnonP: Blob-Pfad) Form (P: Parvo-Interblob-Pfad) und Bewegung (M: magnozeller Pfad) kommen auf unterschiedlichen Wegen an und im visuellen Cortex werden Infos zusammengeführt)
- übergeordnete extrastriäre Hirnareale analysieren und interpretieren des Gesehenen

Farbwahrnehmung in „Blobs“

- Hauptsächlich in Schichten II und III
- monokulär und spektralempfindlich (keine Objekt- und Richtungsselektivität) durch Streifen mit hohen Cytochromoxidase-Dichte

Corticales Modul

- Verarbeitungseinheit in V1 (enthält tausende corticale Module), 2x2mm
- enthält
 - alle Neuronen, die einen bestimmten Punkt analysieren
 - alle Informationen von allen Verarbeitungspfaden des rechten und linken Auges
 - Augendominanzsäulen, Blobs, Orientierungssäulen
 - Schädigung einer Säule → blind für Raumpunkt

Extrastriäre Verarbeitung

- V2-4: weitere visuelle Felder der Großhirnrinde
- Area MT: im medialen Temporallappen
- VP: ventrale posteriore Area
- 2 große corticale Pfade der visuellen Verarbeitung:
 - dorsaler Pfad: Wo? Bewegung, Position
 - große richtungssensitive rezeptive Felder
 - Analyse von Objektbewegung, Kontrolle der Augenbewegung
 - Störungen: *Akinetopsie* → visuelle Wahrnehmung von Bewegung gestört
 - ventraler Pfad (Area V4/ IT): Was? Wahrnehmung und Wiedererkennung
 - große orientierungs- und farbselektive rezeptive Felder
 - Form- und Farbwahrnehmung
 - Schädigung: *Achromatopsie* → Verlust des Farbsehens und Defizite in der Farbwahrnehmung bei intakter V1, CGL und Netzhaut
 - Gesichtserkennung und „Großmutterneuron“ (Netzwerk erkennt Person, nicht einzelnes Neuron)

→ visuelles System sehr komplex: parallele Verarbeitung, keine Hierarchie für Entscheidung verantwortlich, sondern föderale Struktur

Retina Implantat

Subretinales Implantat (Retina-Chip)

- abgestorbene Sehzellen ersetzen
- Mikrochip mit 3mm Kantenlänge, 70-90µm dick, 1500 Silizium-Mikrophotodioden
- pro Pixelfeld: Photozelle (nehmen Licht auf, wandeln in elektrische Signale um), Verstärkerschaltung und Stimulationselektrode
- Stimulator moduliert Signale → Signale → elektr. Reizung der Bipolarzelle auf Netzhaut
- Nervenimpulse über Sehnerv an Gehirn
- technische Probleme:
 - Auge macht immer kleine Bewegungen → mechanische Schäden
 - es fließen Ströme → Wärmeentwicklung
- Implantation: 6-8 Stunden, Energieversorgung über „Stimulationsbox“ und perkutanes Kabel oder über induktive Energieversorgung und implantierte Spule
- Voraussetzungen:
 - keine Schädigungen der Ganglien- / Bipolarzellen und intakte Blutversorgung des Auges
 - Intakter Sehnerv, klarer Glaskörper
 - Erwachsene (<12 J) mit erheblicher Netzhautdegeneration aber brauchbarer Sehfunktion
 - keine neurologische oder psychische Erkrankungen aufgrund der Erblindung
- Aktueller Stand: 46 Personen operiert, Lebensdauer Implantat 5 Jahre
 - Sehen muss mit Implantat trainiert werden (man kann dann Lichtquellen/ helle Gegenstände auf dunklem Grund sehen), verbessert Alltagsfähigkeiten (man kann Objekte besser identifizieren), juristisch „blind“
- Komplikationen: Postoperative Probleme, Langzeitverträglichkeit? Und Wärmeentwicklung der Elektrode

Epiretinales Implantat

- externe Einheit aus Brille mit Kamera, Transmitter, Prozessor und Batterie
 - keine Photodioden
- video processing unit, Antenne im Implantat erzeugt Impulse über Array Stimulation retinaler Zellen
- elektrische Stimulation wird auf Sehnerv übertragen
- Plastizität des visuellen Systems (man gewöhnt sich an das grobe Sehen)
- Nachteil: Kopfdrehung nötig, um Blickrichtung der Kamera zu Ändern, natürliche Augenbewegung kann nicht genutzt werden

Cochlea-Implantat

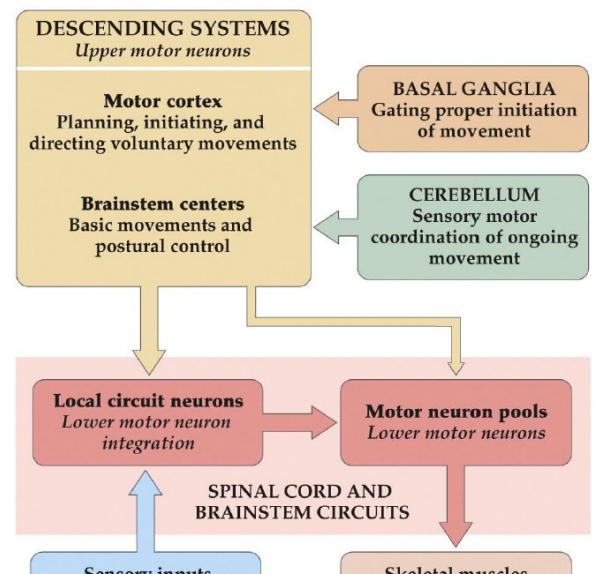
für Patienten mit intaktem Hörnerv

- besteht aus Mikrofon, Signalverarbeitungseinheit, Energiequelle, Vorrichtung zu Signalübertragung und Stimulationsseinheit
- 250000 Patienten weltweit
- Alternativen: Hirnstamm-Implantat, elektrisch-akustische Stimulation

5. Motorisches System

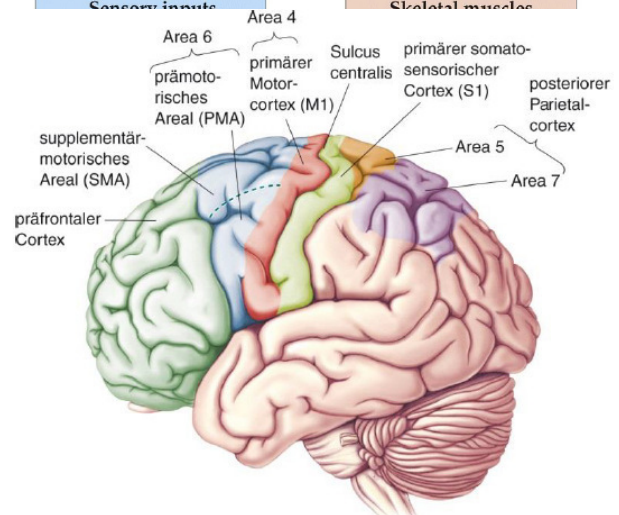
Übersicht

- Planung: Neocortex, Basalganglien
- Koordination: Motorcortex, Kleinhirn
- Ausführung: Hirnstamm, Rückenmark
- sensorisches Feedback (Muskelspannung, -länge) über Rückenmark & Hirnstamm



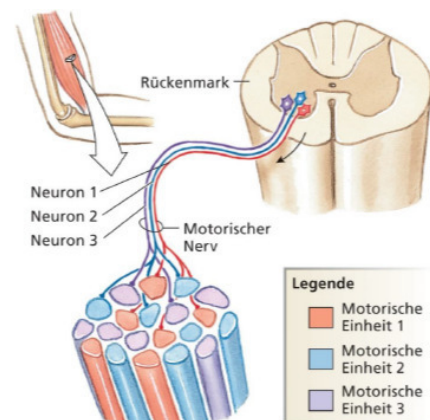
Motorcortex

- Area 4: primärer Motorcortex
 - o ist der Gyrus praecentralis, siehe auch Zsf. Neuroanatomie
 - o motorischer Homunculus: unterschiedlichen Abschnitten des Cortex sind unterschiedliche Körperteile zugeordnet (Größen verzerrt; z.B. Kopf, Finger groß) = somatotop organisiert
- Area 6: prämotorisches Areal (PMA)
 - o ebenfalls somatotop
- sekundär motorischer Cortex besteht aus prämotorischem Areal (PMA) und supplementärmotorischem Areal (SMA)



Rückenmark

- Vorderhorn (= ventrales Horn): Motoneuronen, die Skelettmuskelfasern innervieren; somatotop Organisation
- Haltung, Balance, Orientierung:
 - o Neurone vom Hirnstamm ziehen in mediale weiße Substanz (des RM)
 - o projizieren auf Motoneurone im medialen ventralen Horn (*ventromediale Bahnen*)
 - o Innervation der axialen Muskulatur
- Willkürliche Bewegungen:
 - o Neurone des motorischen Cortex → laterale weiße Substanz
 - o projizieren auf Motoneurone im lateralen ventralen Horn (*laterale Bahnen*)
 - o Innervation der distalen Muskulatur der Extremitäten
- Pyramidenbahn = wichtige laterale Bahn; Tractus corticospinalis
 - o überträgt Informationen aus Motorcortex zum Rückenmark
 - o „Pyramidenkreuzung“ zwischen Medulla und RM: Fasern kreuzen



- Innervation der kontralateralen Motoneurone, Willkürmotorik
- Tractus corticobulbaris = laterale Bahn, endet im Hirnstamm, Innervation der Hirnnerven (z.B. Bewegung der Gesichtsmuskulatur)

Efferente Kontrolle

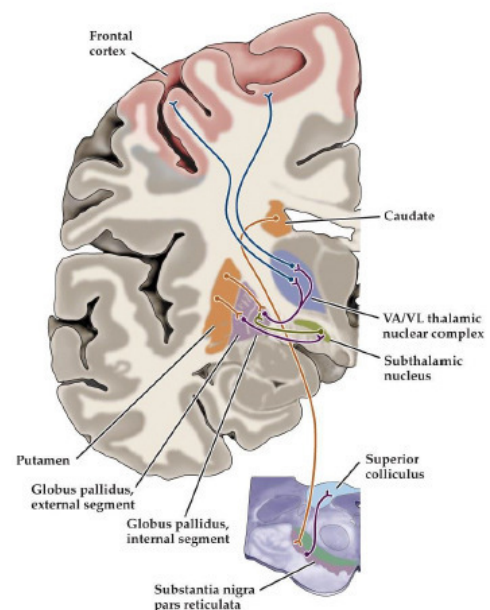
- Kraft eines Muskels praktisch stufenlos regelbar durch
 - zunehmende Anzahl aktivierter motorischer Einheiten
 - Frequenz der Aktionspotenziale
- Größenprinzip (Henneman's size principle)
 - übergeordnetem Neuron können mehrere Motoneuronen unterschiedlicher Größe zugeordnet sein
 - Rekrutierung (Aktivierung) erfolgt durch post-synaptische Potentiale (EPSPs), wobei große Motoneurone (die viele Muskelfasern erregen) höhere synaptische Ströme benötigen → kleine Motoneurone werden auch bei geringerer Amplitude angeregt
 - Neuroprothesen arbeiten nicht nach dem Prinzip

Bewegungsplanung

- Rolle des Motorcortex
 - Mikrostimulation im primären Motorcortex
 - Codierung der Bewegungsrichtung durch Neurone → Neurone haben „bevorzugte“ Bewegungsrichtung
 - Populationscode: Stimuli werden durch die gemeinsame Aktivität von Neuronen repräsentiert, da jedes Neuron eine spezifische Antwort auf bestimmten Input liefert (zum Beispiel höhere Aktivität bei bestimmter Bewegungsrichtung → aus Neuronenaktivität kann Richtung bestimmt werden)
- Rolle von PMA (prämotorisches Areal) und SMA (supplementär motorisches Areal)
 - lokale Durchblutung steigt bei neuraler Aktivität
 - Bsp.:
 - einfache Fingerbewegung: primärer Motorcortex & primär-somatosensorischer Cortex aktiv
 - komplexe Fingerbewegung: zusätzlich SMA aktiv
 - Bewegung vorstellen: SMA aktiv
 - Spiegelneurone (des PMA): neuronale Aktivität beim Ausführen oder Beobachten einer Bewegung

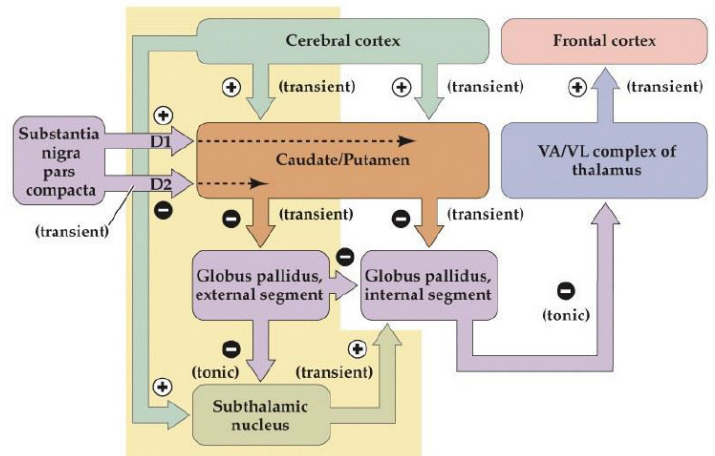
Basalganglien

- Anatomie:
 - Nucleus caudatus & Putamen: Corpus striatum, Eingangsstruktur
 - Pallidum (Globus pallidus): Ausgangsstruktur
 - Nucleus subthalamicus: Mittlerstruktur
 - Substantia nigra: Modulation
- Afferenzen: Projektion vom cerebralen Cortex und Substantia nigra zu den Eingangsstrukturen
- Efferenzen (siehe auch Abbildung): Projektionen innerhalb der Basalganglien und zurück zum Cortex
- Konnektivität der Basalganglien



- Stachelneurone im Striatum erhalten errgende Signale vom Cortex → Hemmung der Neurone im Pallidum und der Substantia nigra pars reticulata → Hemmung des VA/VL Komplex des Thalamus → Aktivierung des Frontalcortex = Bewegungsaktivität
- Direkte vs. indirekte Bahn

- direkt (via Caudate/Putamen): Cerebral Cortex + Substantia nigra → Caudate/Putamen → Pallidum → VA/VL → Frontal Cortex
- indirekt (via Subthalamic nucleus): Cerebral Cortex + Pallidum → *Subthalamic nucleus* → Pallidum → s.o.

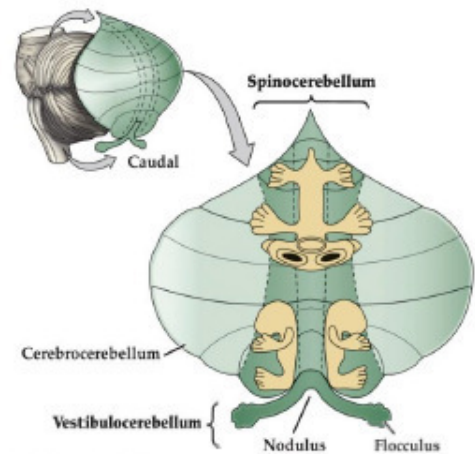


- Störungen der Basalganglien-Funktion

- Morbus Parkinson: hypokinetische Bewegungsstörung durch Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia Nigra
- Chorea Huntington: Hyperkinese durch Neuronenverlust in Nucleus Caudatus/Putamen

Cerebellum

- Sensorische motorische Koordination aktueller Bewegungen
- zur Anatomie: besitzt Hemisphären, Lappen, Kleinhirnrinde, Kleinhirnerne und Brückenkerne (Nuclei pontis)
- Unterteilung in:
 - Cerebrocerebellum:
 - Planung willkürlicher Bewegungen
 - Input: Assoziationscortex (Cerebrum), Output: Motorcortex etc. (Cerebrum)
 - Spinocerebellum:
 - Ausführung willkürlicher Bewegungen (der distalen Muskeln), Steuerung der proximalen und axialen Muskulatur
 - Input: Somatosensorische Rezeptoren (Cerebrum, Körper, Auge, Ohr), Output: Motor-/Interneurone (RM)
 - Vestibulocerebellum:
 - Vestibulookulärer Reflex (Koordination Auge-Kopf-Bewegung: Bei Wackeln mit dem Kopf können Augen trotzdem fixieren), Haltung und Gleichgewicht
 - Input: Somatosensorische Rezeptoren (Hals), Auge, Bogengänge, Output: Vestibuläre Nuclei
- Störungen führen zu: Intentionstremor und koordinativen Störungen → Bsp. von ausgestrecktem Arm mit Finger Nase berühren (Normal: gerade Linie, anormal: häufiges Korrigieren nötig; Schlängellinie)



Neuronale Ableitungen

- EEG (Elektroenzephalogramm)
 - Aufzeichnung neuronaler Aktivität (größerer Hirnregionen) durch Ableitungen mithilfe von Hautelektroden, Spannung zwischen zwei Elektroden

- Event-related potentials (ERP) als Reaktion auf Stimulus
 - Nachteile: schlechte räumliche Auflösung, Signal-Rausch-Verhältnis schlecht
 - Vorteil: non-invasiv (kein Infektionsrisiko)
- Registrierungen mit Mikroelektroden
 - Implantation feiner Metalldrähte in Gehirn
 - Aufzeichnung der Aktivität einzelner/vieler Neurone
 - + geringeres Rauschen, Signalanalyse einfacher
 - Infektionsrisiko
- Brain-Computer-Interfaces
 - Steuerung mit ereignis-korrelierten Potentialen → Aufleuchten von Buchstabe/Zahl erzeugt ERP im EEG des Probanden
 - Vision: Exoskelette (moving by thought)

6.1 Gedächtnis – synaptische Plastizität

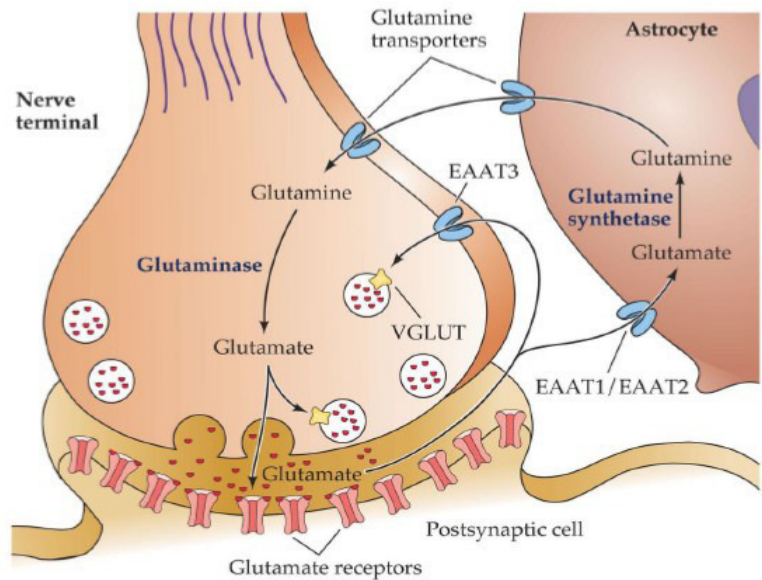
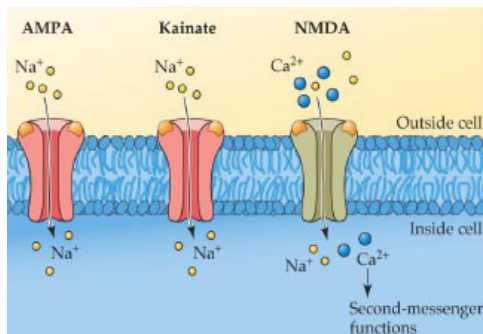
WS 2017/2018

Synapse

- Aktionspotential erreicht Präsynapse → Depolarisation der präsynaptischen Membran → öffnen von spannungsabhängigen Ca-Kanälen
- Ca-Einstrom → Transmitterfreisetzung aus Vesikeln in synaptischen Spalt
- Transmitter binden an Rezeptoren der postsynaptischen Membran → postsynaptische Kanäle öffnen sich → Ioneneinstrom in Postsynapse
- EPSP

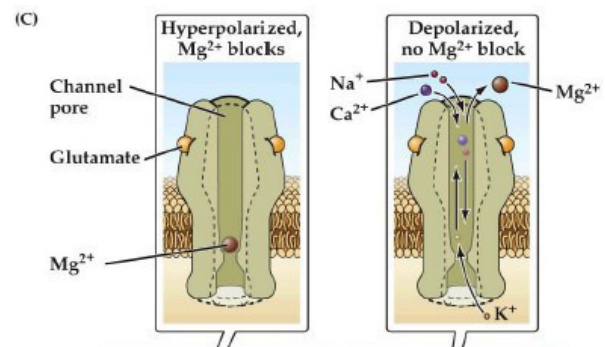
Glutamaterge Synapse

- 3 Typen von Glutamat-Rezeptoren
 - AMPA
 - NMDA
 - Kainat



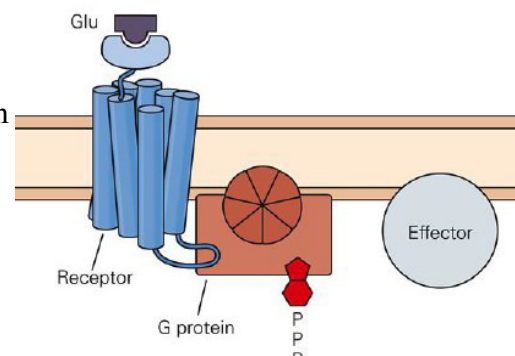
NMDA:

- Membran im Ruhezustand: Mg blockiert Kanal, trotz Glutamatbindung bleibt Kanal geschlossen
- Membran depolarisiert: Mg löst sich → Bindung von Glutamat öffnet Kanal für Ca und Na



Metabotroper Glutamatrezeptor

- G-Protein gekoppelt
- second messenger öffnen Kanal
- kann hemmende oder erregende Effekte auslösen
- GTP-bindend Proteine regulieren Ionenkanäle und interagiert mit einem Effektormolekül, das die Aktivität der Kanäle beeinflusst



Lernen

Synaptische Plastizität

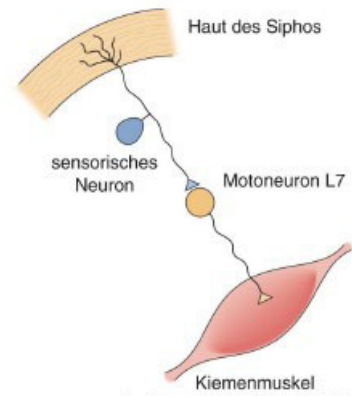
- Veränderung der synaptischen Übertragung
- Funktionelle Plastizität: Erhöhung/Verminderung der Synapsenstärke, keine Strukturveränderung
- Strukturelle Plastizität: morphologische Veränderung z.B. Vergrößerung der synaptischen Fläche, Abbau / Aufbau synaptischer Endigungen
→ Veränderung in der Verschaltung neuronaler Netzwerke

- *kurzzeitige synaptische Verstärkung*, wenn 2 oder mehr Aps innerhalb von 10-20ms in präsynaptischen Nervenendigung ankommen
 - Höhe der Verstärkung von Zeitintervall abhängig → je größer, desto geringer die Verstärkung
 - Ursache: präsynaptischer Ca-Einstrom 1-2ms nach Eingang des AP und Rückkehr zum Ruhespiegel sehr viel langsamer → Ca-Anreicherung in präsynaptischer Nervenendigung → mehr Neurotransmitter werden freigesetzt
- *kurzzeitige synaptische Depression*
 - Neurotransmitterfreisetzung sinkt bei anhaltender synaptischer Aktivität und zusätzlicher Stimulation
 - Ursache: Entleerung des Vesikelvorrats, bei hoher Rate an Freisetzung → Vesikel schnell 'aufgebraucht'
 - Stärke der Depression von Menge an freigesetzten Transmittern abhängig

Nicht-assoziatives Lernen

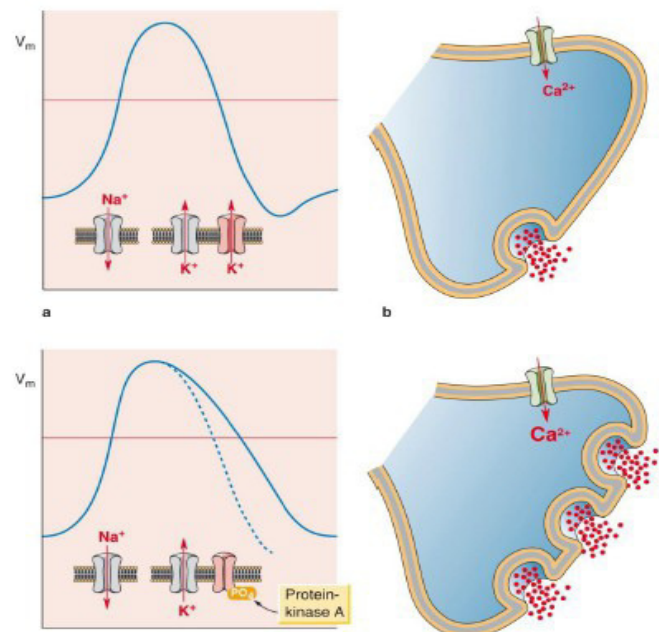
Habituation

- anhand Kiemenrückziehreflex der Aplysia
- wiederholte mechanische Reizung des Siphons oder wiederholte elektrische Stimulation des sensorischen Neurons
- das präsynaptische elektrische Signal ist unverändert, aber Amplitude des EPSP (Exzitatorisches postsynaptisches Potential) nimmt ab, sowie die Muskelkontraktion
- Ursache: Synapse zwischen sensorischen und motorischen Neuron schwächer → verringerter Einstrom durch spannungsabhängige Ca-Kanäle
 - nach AP weniger Quanten mit Transmitter von Präsynapse freigesetzt
 - Postsynapse unverändert



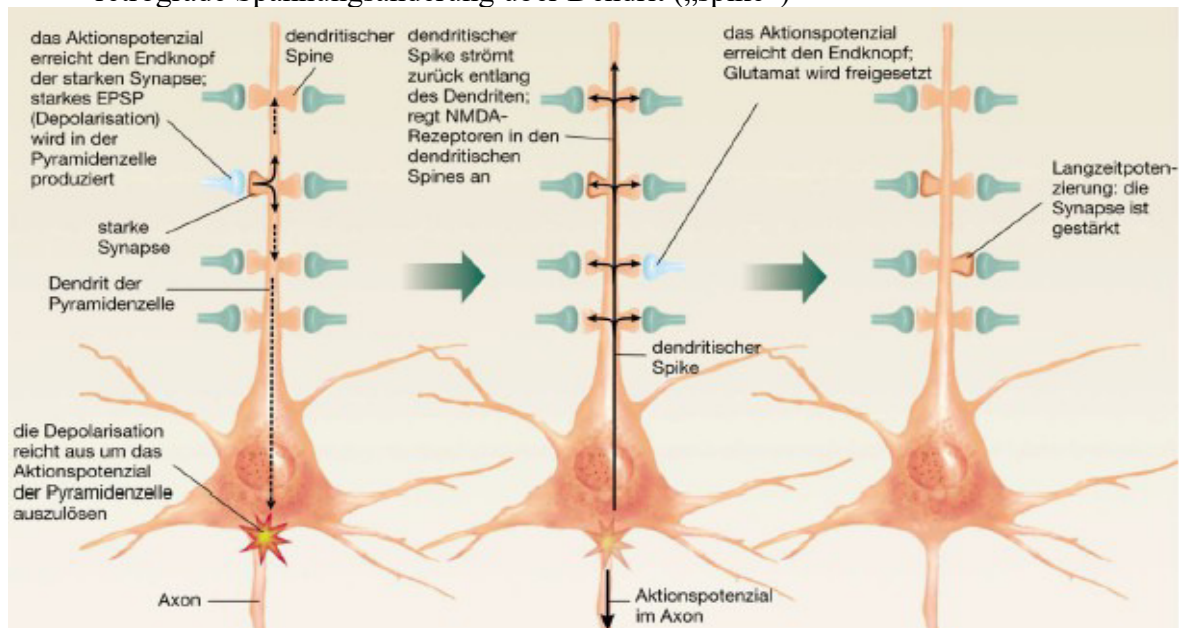
Sensitisierung

- kurzer Stromstoß vor Reflex erhöht denselben
- Präsynapse (sensorisches Neuron)
 - Serotoninrezeptor ist G-Protein gekoppelt
 - Rezeptorstimulation bewirkt cAMP-Produktion aus ATP (Adenylatcyclase) → Proteinkinase A aktiviert und überträgt Phosphatgruppen auf Kaliumkanal → Kanal schließt → verlängertes präsynaptisches AP → höherer Ca-Einstrom → mehr Neurotransmitterquanten freigesetzt
- Ursache:
 - Stromstoß aktiviert Neuron L29, das über eine Synapse mit Axonterminale des sensorischen Neurons besitzt → L29 setzt Serotonin frei → aktiviert intrazelluläre Signalkaskade → Ca-Einstrom erhöht pro AP, Amplitude des EPSP erhöht



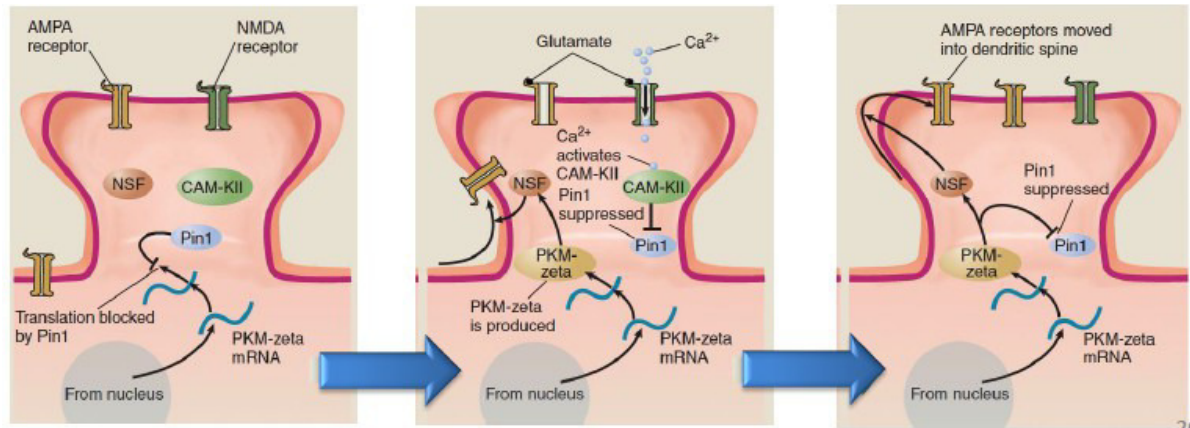
Langzeitpotenzierung (LTP)

- lang andauernde Zunahme der synaptischen Signalübertragung
 - langfristige Speicherung von Information, Korrelat des Erinnerns
- an glutamatergen Synapsen
- bewirkt langanhaltende Veränderung (bis über ein Jahr)
- an erregenden Synapsen z.B. des Hippocampus (v.a.) und Cortex
- nicht-assoziativ
 - durch hochfrequente Stimulation einer Synapse → sie wird gestärkt, da EPSP's aufsummiert werden und vorheriges nicht vollständig abgeklungen ist
 - postsynaptische Membran stärker depolarisiert
→ Synapsenstärke nimmt zu, schwache Eingangssignale erzeugen anhaltend starke postsynaptische Reaktion
- assoziativ
 - Hebb-Regel: sind starke und schwache Synapse an demselben Neuron zur gleichen Zeit stimuliert → schwache wird gestärkt, da starke die postsynaptische Membran depolarisiert
 - zeitliche Assoziation zwischen der Aktivität zweier Synapsen
'Neurons that fire together wire together'
 - retrograde Spannungsänderung über Dendrit („spike“)



- im Detail:
 - 1) NMDA - Rezeptor
 - ionotroper Glutamat-Rezeptor
 - kontrolliert Ca-Kanal (von Mg blockiert)
 - AMPA-vermittelte Depolarisation → Mg löst sich → gleichzeitige Depolarisation und Glutamatbindung → Kanal geöffnet und Ca strömt ein
 - spannungs- und neurotransmitterabhängiger Ionenkanal
 - Koinzidenzdetektion (z.B. an schwacher Synapse)
→ Ca-Einstrom in dendritischen Spine = 1. Schritt der LTP
 - 2) AMPA-Rezeptor
 - Ca (=second messenger) aktiviert postsynaptische Proteinkinasen Ca-Calmodulin-Kinase II (CaMKII) und Proteinkinase C (PKC)
 - Phosphorylierung von Zielmolekülen → Einbau zusätzlicher AMPA-Rezeptoren → verstärkter Na-Einstrom aus Postsynapse bei Glutamtfreisetzung an Postsynapse
→ größeres EPSP

- verantwortliches Gen für Proteinkinase M-zeta immer aktiv, PKM-zeta-mRNA transportiert
- Pin1 inhibiert Translation von PKM-zeta-Protein
- CaMKII hemmt Pin1
- PKM-zeta-Protein wirkt auf Transportprotein NSF → Transport von AMPA-Rezeptoren zur Membran → Strom nach lokaler Glutamat-Applikation durch LTP erhöht, weil mehr AMPA in Membran



3) Veränderung der Präsynapse

- Aktivierung der NO-Synthase durch Ca-Einstrom → Bildung von NO
 - NO = retrograder messenger, lösliches Gas → kann in Präsynapse diffundieren
- NO stimuliert cGMP - (second messenger) Produktion in präsynaptischer Endigung → Glutamatfreisetzung aus präsynaptischen Endigungen erhöht

LTP erfordert

- Aktivierung der Synapse
- Depolarisation des postsynaptischen Neurons

Zusammenfassung LTP:

1. Calciumeinstrom
2. Aktivierung von CaM-KII und anderen Calcium-abhängigen Enzymen
3. Deaktivierung von Pin1
4. Synthese von PKM-zeta-Protein
5. in Kooperation mit NFS: Einbau von AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran
6. PKM-zeta-Protein: deaktiviert Pin1 → positiver Feedbackloop
7. Präsynaptische Modifikationen

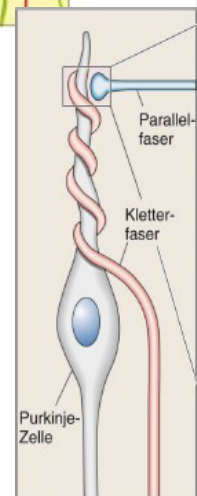
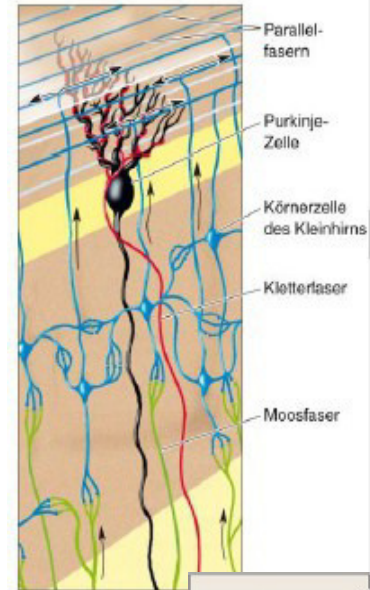
1-5 = frühe LTP, 6 und 7 = langanhaltende LTP

Strukturelle Plastizität

- Bildung neuer Synapsen
 - durch Ca-Einstrom PKA aktiviert → Transkriptionsfaktoren (z.B. CREB) aktiviert → CREB stimuliert Expression weitere Proteine wie Transkriptionsfaktoren, Proteinkinasen und Proteine, die Wachstum der Synapse fördern
 - dendritische Spines bilden fingerähnliche Projektion zu Endköpfchen → Aktivzone geteilt → Fläche der Neurotransmitterfreisetzung vergrößert und mehr AMPA-Rezeptoren eingefügt
- perforierte Synapse = Zwischenstadium bei Bildung neuer Synapsen
- manche Suchtstoffe, wie Amphetamine erhöhen die Zahl der Synapsen

Langzeitdepression

- langandauernde Abnahme der synaptischen Signalübertragung
- oft Korrelat des „Vergessens“
- Schaffer-Kollaterale mit geringer Frequenz über längeren Zeitraum stimuliert → EPSP-Amplitude dauerhaft verringert
- LTP und LTD können sich gegenseitig aufheben
- im Hippocampus
 - erfordert NMDA-Rezeptoraktivierung sowie geringen und langsamen Ca-Einstrom → Ca-abhängige Phosphatasen aktiviert
 - LTD hat häufig Abbau von AMPA zur Folge
- im Cerebellum
 - zwei Nervenzellkörper: Purkinje-Zellen und Körnerzellen (bilden jeweils eine Schicht)
 - Input aus Medulla über Kletterfaser in Purkinjezelle
 - jede Faser bildet hunderte Synapsen auf Zelle
 - Input aus Körnerzellen in Purkinjezellen
 - Parallelfasern
 - jede Purkinjezelle hat Synapsen mit bis zu 100000 Parallelfasern
 - LTD tritt nur in Synapse der Parallelfaser auf, die gleichzeitig mit Kletterfaser aktiv ist → EPSP-Amplitude an Parallelfaser-Synapse verringert
 - LTD ist assoziativ
 - Mechanismus:
 - Parallelfaser und Kletterfaser gleichzeitig stimuliert
 - Parallelfaser: Glutamatfreisetzung
 - AMPA-Rezeptoren aktiviert → Membrandepolarisation → metabotroper Glutamaterezeptor aktiviert → Inositoltriphosphat (second messenger) und Diacylglycerol (DAG) gebildet
 - Kletterfaser: Ca.-Einstrom
 - intrazelluläre Ca-konzentration erhöht → Ca und Inositoltriphosphat wirken auf Inositoltriphosphatrezeptor → weitere Ca-Freisetzung → Ca und DAG aktivieren PKC
 - PKC phosphoryliert u.a. AMPA-Rezeptoren → werden entfernt
 - synergetische Wirkung beider Effekte → Anpassung des Reflexstärkungsfaktors des vestibulo-okulären Reflexes



Unterschiede zwischen Hippocampus und Cerebellum

- LTD im Hippocampus: Aktivierung einer Phosphatase und Ca-Einstrom durch NMDA-Rezeptor
- im Cerebellum: Aktivierung von PKC und keine Beteiligung von NMDA-Rezeptoren (kommen in Purkinje-Zellen nicht vor)

Rolle von Dopamin bei LTD und LTP

- Dopamin-Signale modulieren die Stärke glutamaterger Synapsen

Dopaminerge Systeme

Vorhersagefehlersignal

- unerwartete belohnende Stimuli aktivieren VTA
- erwartet belohnende Stimuli lösen keine verstärkte Aktivität aus
- tritt erwarteter belohnender Stimulus nicht auf: Aktivität dopaminerger Neurone nimmt ab
- ist Belohnung schwächer als vorhergesagt: Aktivitätsabnahme
- ist sie stärker: Zunahme
→ Vorhersagefehler

Hippocampus

Formation

- entorhinale Cortex projiziert über Tractus perforans in Gyrus dentatus, der Input für CA3-Region darstellt
- Neurone der CA3-Region projizieren in CA1-Region
- Output von CA1 gelangt über Subiculum zurück in entorhinalen Cortex

Implantat

- Führt dieselbe Transformation wie sonst Hippocampus-Region durch
- Bilateral zwei Reihen mit jeweils 8 Elektroden (20 µm Durchmesser), implantiert in CA3- und CA1-Feld des Hippocampus
- Zusätzlich: Infusionskanüle zur Applikation von Neuropharmaka in das CA3-Feld
- Ableitung neuronaler Aktivität im CA3- und CA1-Feld des Hippocampus (CA3 projiziert auf CA1)
- Messung und Modellierung des CA1-Signals mithilfe des CA3-Signals am intakten Tier während einer Lernaufgabe (delayed non matching to sample)
 - DNMS-Test:
 - Sample Phase: Präsentation von zwei Hebeln (einer belohnt)
 - Delay: Verzögerung = Behaltensintervall (1-50s)
 - Nonmatch Phase: Belohnung bei Drücken des anderen Hebels als jener in der Sample-Phase (NR = Nonmatch-Reaktion)

→ multi-input/-output MIMO Modell (externer Stimulator generiert zusätzlich CA1-Signal)

→ Tier drückt einen Hebel → Sample Response in CA3 und CA1 (SR-Code), d.h. Neuronale Aktivitätsänderung in CA3 und CA1-Neuron

→ Stärke des SR groß bei belohnter Hebelbetätigung und klein bei unbelohnter

→ Wahrscheinlichkeit für NR hoch, je stärker SR und kürzer Verzögerungsintervall

- mit Implantat:
 - Verbesserung der DNMS-Performanz bei Stimulation des CA1-Felds durch Implantat während SR
→ Verbesserung der Gedächtnisfunktion durch Stimulation mit einem elektrischen Signal für 'starkes' SR
- Stimulation im CA1-Feld verursacht signifikante Verbesserung im DNMS-Test
- Aufhebung eines pharmakologisch induzierten Defizits
- bei Rhesus-Affen erfolgreich getestet
- Probleme: invasiv, aufgabenspezifische Signale

6.2 Lernen und Gedächtnis – synaptische Plastizität

WS 2017/2018

Lernen: Aufnahme und Speicherung von Informationen in abrufbarer Form → verändertes Verhalten (mehr oder weniger dauerhaft)

Gedächtnis: Speichern/Behalten/Abrufen von erlernten Informationen

(Gedächtnis-) Konsolidierung: Prozess der Speicherung /Festigung von Infos ins Langzeitgedächtnis

Formen des Gedächtnis

Zeit:

- Kurzzeit- (Sekundenbruchteile)
- Arbeits- (Sekunden – Minuten) (Analogie: Jonglieren)
 - Gehirnaktivität während des Behaltens von Informationen in verschiedenen Teilen des Cortex zu beobachten, Aktivität wird durch Präfrontalcortex gesteuert
 - visuelles Arbeitsgedächtnis: Objektinformationen im okzipital und temporal Cortex gespeichert
 - andere Formen: Auditorisch (primärer und sekundärer Auditorischer Cortex), somatosensorisch
 - Bereithalten von Informationen, die den Sinnesorganen nicht mehr zur Verfügung stehen
 - Inhalte sind manipulierbar
- Langzeitgedächtnis (Tage-Jahre)
 - aus allen Stufen kann man wieder vergessen

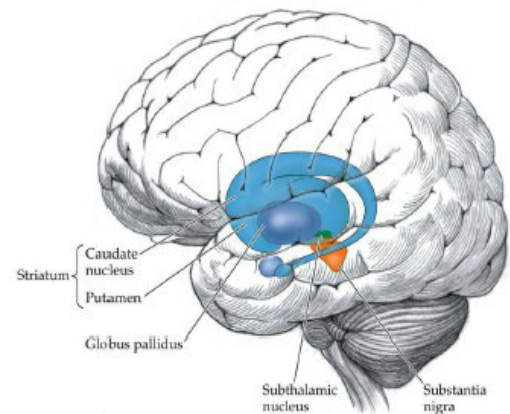
Inhalt:

1) **nicht-deklaratives** (prozedural/ implizit) Gedächtnis: Erfahrung verändert Verhalten, unbewusst, nicht sprachlich fassbar → Langzeitgedächtnis

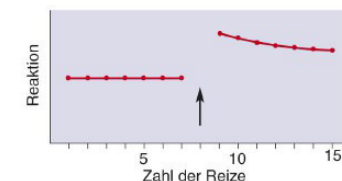
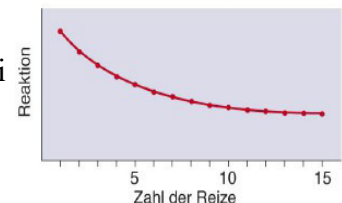
- *Priming*
 - neurale Korrelate → Wiederholungssuppression (präexistierende Repräsentation eines Stimulus reduziert neuronale Aktivität bei erneutem Stimulus, „sharpened representation“)
 - Haupteffekt: Neurale Aktivität in Regionen reduziert, die bereits beim Erstkontakt aktiv waren
 - reduzierte Aktivität im Frontalcortex, inferiorem Temporalcortex und ein bisschen auch im visuellen Cortex (visuelle und auditiv, aber im auditiven Cortex nicht vermindert)
 - Geringere Aktivität → Performanz in der Aufgabe besser, höhere kognitive Leistung
 - unabhängig von Alter, Gehirnverletzungen und Demenz
 - unbewusst und automatisch, durch spezifische Bereiche des Neocortex vermittelt
 - verschiedene Formen: perzeptuell, konzeptionell und semantisch
- *klassische und instrumentelle Konditionierung* (assoziatives Lernen → Bildung einer Assoziation zwischen 2 Ereignissen)
 - klassisch: Pavlov'sche K.
 - Gemeinsames Auftreten von „neutralem“ (CS, konditionierter Stimulus) und positivem/negativem Reiz (US, unkonditionierter Stimulus) → nach Konditionierung induziert CS alleine spezifische physiologische Reaktion des US (s. Pavlov'scher Hund)

- 2 Varianten:
 - delay conditioning: CS beginnt vor US und hält noch an während US erfolgt
 - trace conditioning: CS und US durch kurze Pause getrennt, Erinnerung (trace) an CS nötig
- Kontingenzt: Zuverlässigkeit der Vorhersage eines Ereignisses durch einen Stimulus (z.B.
- Kontiguität: Zeitliche Verknüpfung von zwei Ereignissen
→ Stärke der Konditionierung ist abhängig davon, wie zuverlässig CS US vorhersagt
- Instrumentelle: operante K.
 - Zusammenhang einer Reaktion und einer Belohnung/Bestrafung
 - nach Edward Thorndike: Katze im Käfig, die Hebel zum Öffnen drücken kann (unbeabsichtigtes Drücken führt zu instrumentellem Lernen)
 - auch Kontingenzt und Kontiguität sind hier wieder ausschlaggebend
 - neurale Schaltkreise werden gebaut: Basalganglien

Basalganglien

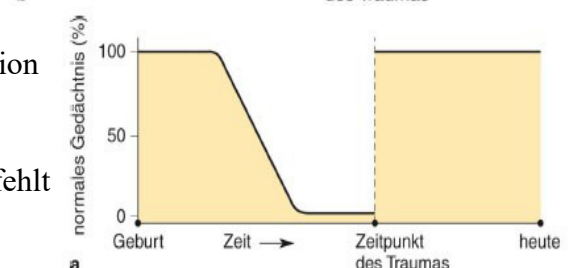
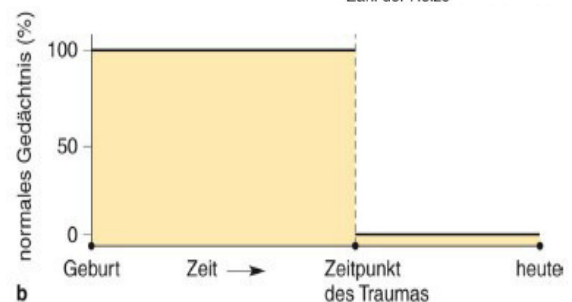


- *motorische Fertigkeiten*
 - unbewusste Wiederholung → kürzere Reaktionszeit
 - messbarer, aber unbewusster Lernvorgang ('Wissen wie', z.B. serial reaction time task)
 - Schäden in Basalganglien führen zu Beeinträchtigung des motorischen Lernens
 - nicht verbal fassbar (nicht-deklarativ)
- *Habituation/Sensibilisierung (nicht-assoziativ)*
 - nicht-assoziativ: Verhaltensänderung auf positive, negative oder neutrale Ereignisse, die nicht durch Stimuli angekündigt oder durch Handlungen ausgelöst werden
 - Habituation: Verminderte Reaktion auf bedeutungslosen Reiz (z.B. Verkehrslärm in der Wohnung)
 - Sensibilisierung: Verstärkte Reaktion auf bedeutungslosen Reiz: Bohrergeräusch am Arbeitsplatz

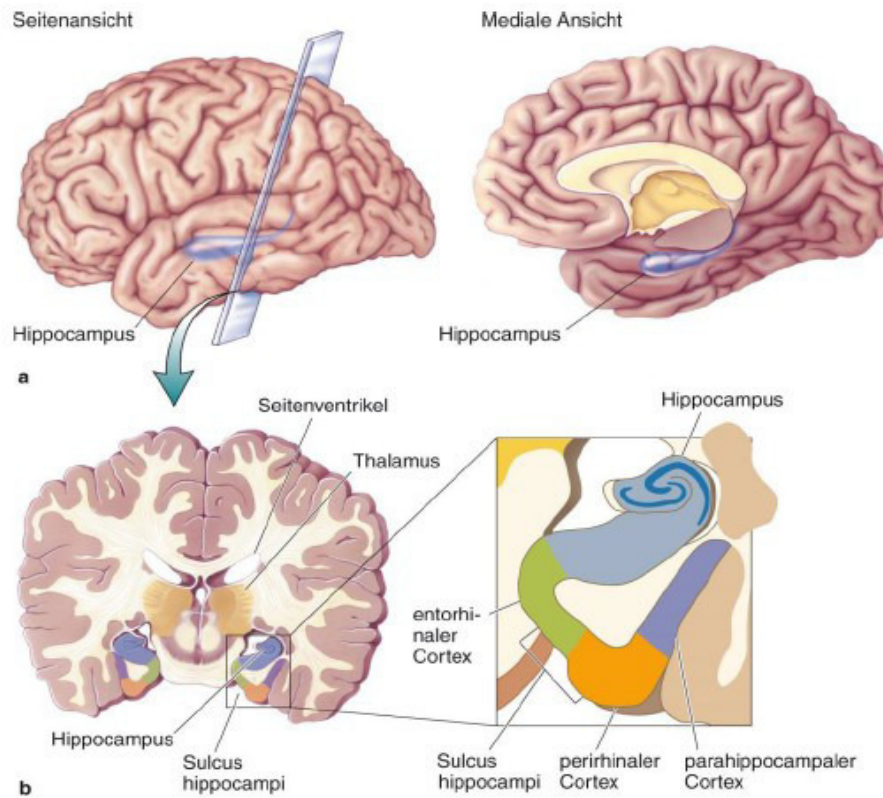


2) Deklaratives Gedächtnis (=explizites Gedächtnis)

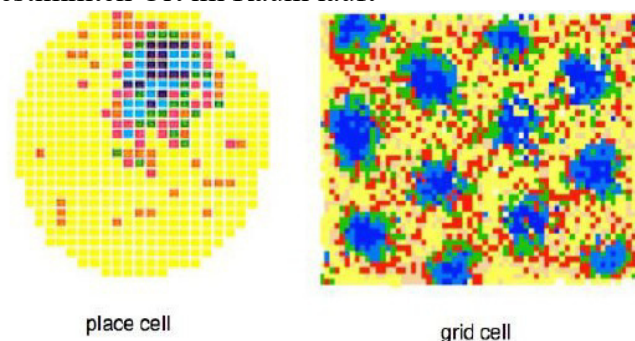
- bewusste Erinnerung, in Worten beschreibbar
- semantisches Gedächtnis: Fakten
- Episodisches Gedächtnis: Ereignisse
- bei bilateraler Entfernung großer Teile des Temporallappens → *schwere anterograde Amnesie (b)*
 - keine Informationsübertragung ins Langzeitgedächtnis möglich
 - nur Erinnerungen von vor der Operation und Kurzzeitgedächtnis noch da
- *retrograde Amnesie (a)*
 - Erinnerung an Zeit vor dem Trauma fehlt



- Hippocampus: Übertragung von Erinnerungen vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis
 - Konsolidierung von Gedächtnisinformationen, wenn Areale von Hippocampus und Ort der zu speichernden Informationen (Cortex) gleichzeitig aktive sind → Verknüpfung (über PET messbar)
 - kein Speicherort von Informationen, nur Zwischenspeicher, von hier können Informationen auch abgerufen werden
 - 'Binding' verschiedener Eigenschaften des konsolidierten Ereignisses



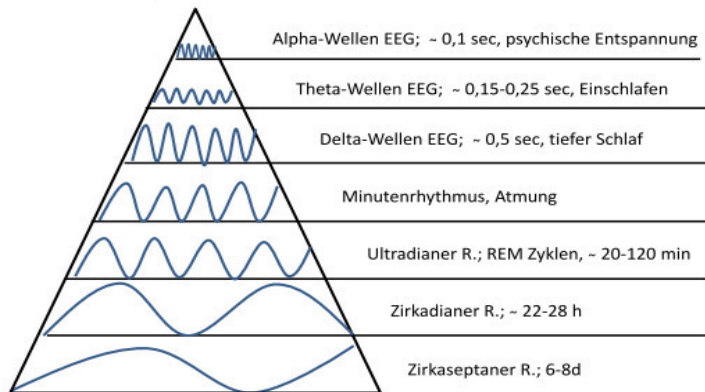
- Ortsgedächtnis
 - Aktivitätserhöhung im Hippocampus, wenn eine Route beschreibt
 - Hippocampusvolumen gesteigert bei Fahrern, die Taxiausbildung erfolgreich absolviert haben, relativ zu 'Abbrechern' (Strukturplastizität)
 - GPS im Hirn: Orts- und Gitterzellen
 - Ortszelle aktiv, wenn Tier an bestimmten Ort im Raum läuft
 - viele Ortszellen im Campus sorgen für Ortsbestimmung
 - verarbeiten z.B. visuelle Informationen
 - bilden 'kognitive Karte'
 - Gitterzelle ist aktiv (im Entorhinalcortex, Hippocampus), wenn Tier an verschiedenen Orten
 - keine Ortsbestimmung von Zellen
 - Zellen zu Modulen zusammengeschaltet
 - messen Richtung, Geschwindigkeit und Distanz im Dunkeln
 - Geschwindigkeitszellen messen nur Geschwindigkeit



7. Schlaf

Biologische Rhythmen

- sind physiologische Prozesse, die sich regelmäßig wiederholen, z.B. stündlich, täglich, jährlich...



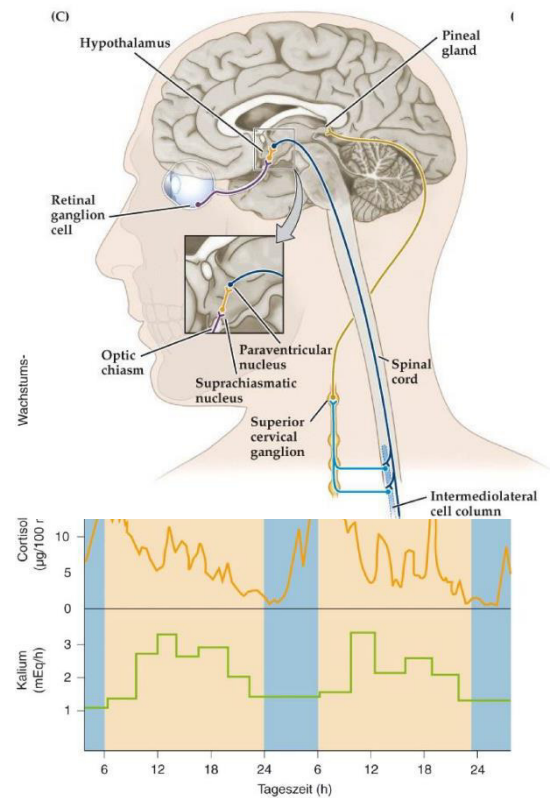
- Zeitgeber für diese Rhythmen:
 - Tageszyklus (24h, Licht/Dunkel, Temperatur, Luftfeuchte)
 - Mondzyklus (29,5 Tage, Ebbe/Flut)
 - Jahreszyklus (365 Tage, Temperatur, Luftfeuchte, Nahrung)

Biologischer Rhythmus	Geophysikal. Zyklus	Periodenlänge synchronisiert	Periodenlänge freilaufend
Circadian	Erdrotation	24 h	22-26 h
ultradian			< 24 h
infradian			> 24 h
Circatidal	Gezeiten	12,4 h	11-14 h
Circalunar	Mondphasen	29,5 d	26-32 d
Circannual	Jahreszeiten	365,25 d	330-400 d

- Endogene Periodenlänge
 - ist spezies-spezifisch: Maus $\tau < 24h$, Ratte $\tau > 24g$, Mensch $\tau > 24h$
 - sehr stabil
 - genetisch determiniert
 - Bunkerexperimente in Anechsen
 - Humanes τ : 24,7 – 25,2 h ohne Zeitgeber
 - es muss eine innere Uhr geben, diverse Prozesse weisen innerhalb eines Individuums verschiedene Periodenlängen auf

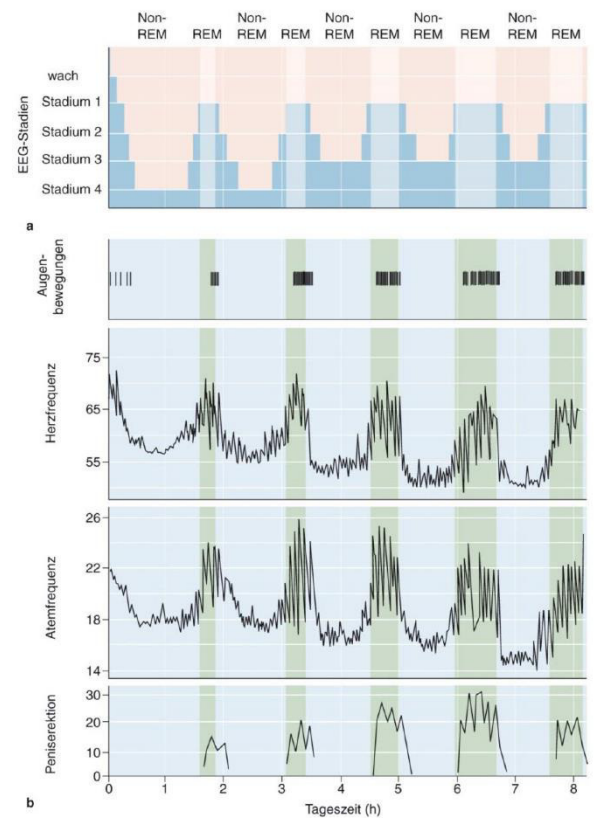
Mechanismen der Inneren Uhr

- Circadiane Photorezeptoren: 1-2% der retinalen Ganglienzellen enthalten **Melanopsin**
 - messen der Lichtintensität
 - benötigen hohe Lichtintensitäten (1000 Lux)
 - werden depolarisiert
- **Nucleus suprachiasmaticus (SCN)**
 - = master clock, main oscillator
 - Hirnareal mit 2x 10.000 Neuronen im Hypothalamus



VL Schlaf

- Innervation über RHT (retino-hypothalamischen Trakt) oder GHT (geniculo-hypothalamischen Trakt)
- Melatonin wird in Dämmerung und Dunkelheit ausgeschüttet
- Freisetzung von Melatonin wird an SCN rückgemeldet
- In der neuronalen und metabolischen Aktivität des SCN lassen sich circadiane Rhythmen nachweisen
- Nachweis sogenannter Uhrgene im SCN
- Periphere Oszillatoren:
 - es gibt noch weitere innere Zeitgeber im Körper, z.B. Leberzellen, Nebennierenrinde
 - wie beim SCN werden dort Prozesse im 24h-Rhythmus aktiviert und deaktiviert



Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl., © Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Zusammenfassung

1. der circadiane Schrittmacher ist im SCN (nur SCN-Neurone können langfristig und selbständig einen Rhythmus erzeugen)
2. Wichtigster Zeitgeber: Licht-Dunkelwechsel
3. Wahrnehmung des Lichtes durch Melanopsin-haltige retinale Ganglienzellen
4. SCN ist master-clock und steuert die Rhythmik der verschiedenen Organe und des Verhaltens
5. 2 Arten der efferenten Kontrolle:
 - neuronale Projektionen, wie z.B. die zum Pinealorgan*
 - ein stoffliches Signal, das eventuell über den Blutstrom die peripheren Organe erreicht

Messen von Schlaf

- EMG – Elektromyogramm
- EOG – Elektrooculogramm
- EEG – Elektroencephalogramm
 - Pyramidenneurone setzen an Synapsen Glutamat frei → Kationen-Kanäle öffnen sich
 - Gemessene Wellen sind Signale einzelner Neurone, deren Feueraktivität über Schrittmacherneurone im Thalamus synchronisiert wurde

Schlaf beim Menschen

Schlafphasen

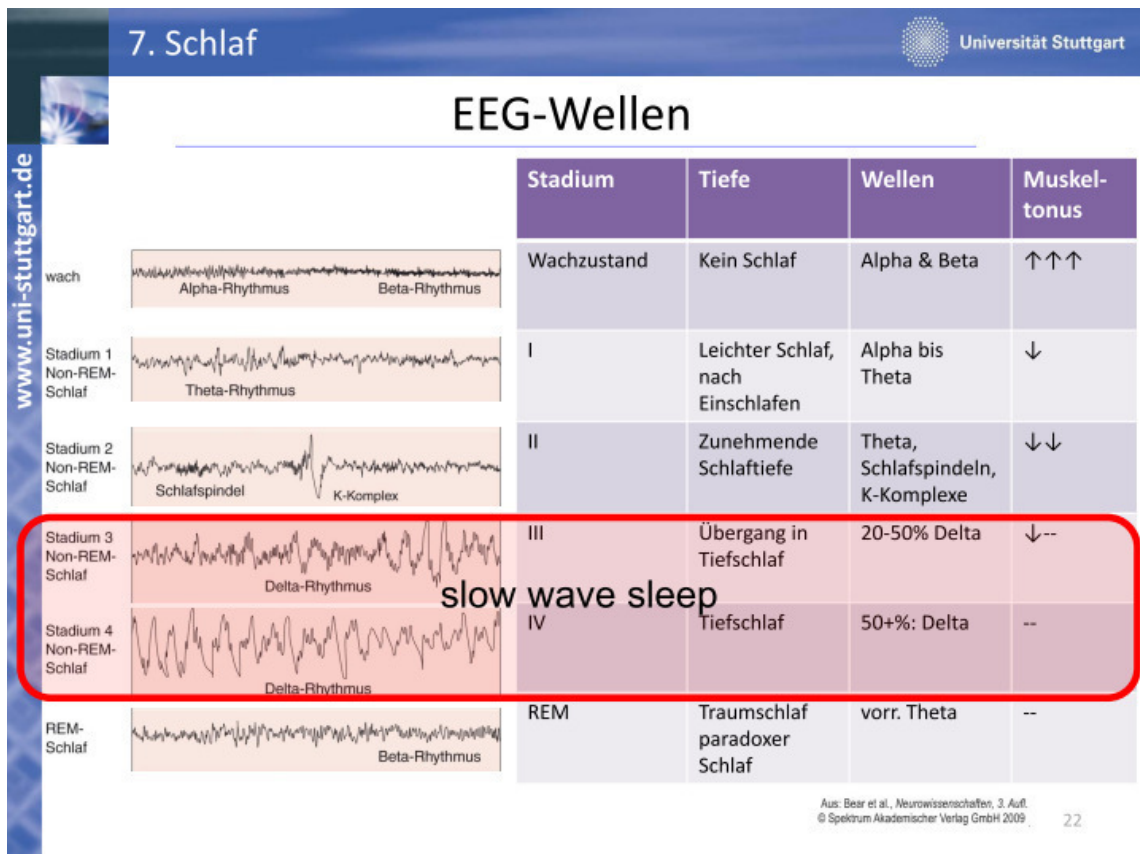
- Non-REM-Schlaf:
 - Geringe Hirnaktivität
 - Mittlerer Muskeltonus
 - 4 verschiedene Stadien
- REM-Schlaf:
 - Hohe Gehirnaktivität (EEG, Augen, Träumen)
 - Kein Muskeltonus
- ein Schlafzyklus dauert ca. 90 min
- Mit zunehmender Schlafänge verringert sich der Anteil Tiefschlaf zugunsten REM-Schlaf

Phasen

- Wachzustand
- Non-REM:
 - Stadium I
 - Stadium II
 - Stadium III & Stadium IV:
bilden den slow-wave sleep
- REM

EEG-Wellen

- Beta:
 - >13 und 30 Hz
 - Wachzustand und REM
- Alpha:
 - zwischen 8 und 13 Hz
 - Ein verstärkter Anteil von Alpha-Wellen wird mit leichter Entspannung bzw. entspannter Wachheit, bei geschlossenen Augen, assoziiert → auch in Stadium I
 - Alpha-Wellen treten hauptsächlich bei geschlossenen Augen auf und werden mit dem Öffnen der Augen durch Beta-Wellen ersetzt
- Theta:
 - Frequenz zw. 4 und <8 Hz
 - treten vermehrt bei Schläfrigkeit und in den leichten Schlafphasen I und II auf
- Delta-Wellen:
 - niedrige Frequenz von 0,1 bis <4 Hz
 - typisch für die meist traumlose Tiefschlafphase

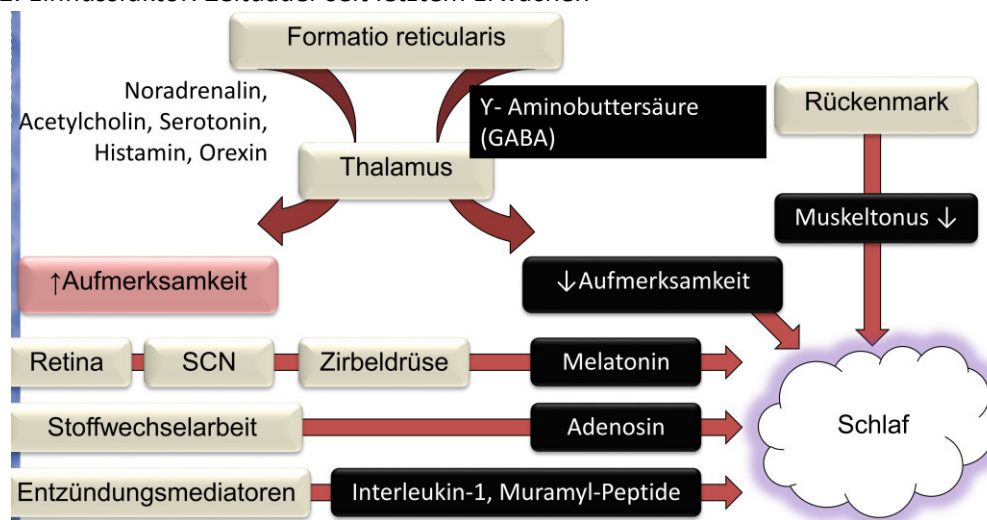


Zusammenfassung

1. Messung von Schlafphasen mittels EEG:
 - Elektroden messen **Aktivität großer Anzahl** darunterliegender Neurone
 - Feuern des **affarenten** Axons → **Glutamatfreisetzung** → **Kationenkanäle** geöffnet → **Kationeneinstrom** in Dendriten → Extrazellularraum negativer
 - **Synchrones Feuern** mehrerer Axone → **Wellen** im EEG sichtbar
2. 8h Schlaf beinhalten mehrere Zyklen
3. Wechsel zwischen **non-REM** und **REM**
4. Gehirn in der Phase des Ruhens aktiv

Schlafeinleitung - Voraussetzungen:

- Circadiane System und Tag/Nacht-Wechsel
- 2. Einflussfaktor: Zeitdauer seit letztem Erwachen



Neurotransmitter zur Steuerung von Schlaf- und Wachrhythmen:

1. Acetylcholin

- acetylcholinerge Neurone in Pons, Vorderhirn, medialem Septum (Kontrolle Hippocampus)
- feuern bei Wachheit und im REM-Schlaf

2. Noradrenalin (= Norepinephrin)

- Locus coeruleus; Projektionen in alle Hirnareale

3. Serotonin

- Zellkörper in Raphe-Kernen
- Projektionen in Thalamus, Hypothalamus, Basalganglien, Hippocampus, Neocortex
- involviert in Lokomotion & allg. Erregung

4. Histamin

- Zellkörper im tuberomammilaren Nucleus (Hypothalamus)
- Projektionen hauptsächlich in cerebralen Cortex, Thalamus, Basalganglien, basales Vorderhirn und andere Regionen des Hypothalamus
- wichtiger Mediator, aber in Kombination mit anderen Stoffen!

5. Orexin

- Zellkörper in lateralem Hypothalamus
- Projektionen in fast alle Teile des Gehirns
- Bei Neugier, neuen Situationen; wenn wir abrupt aufwachen

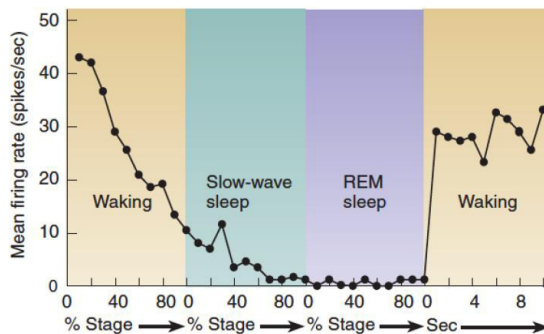


FIGURE 9.12 Norepinephrine and the Sleep-Waking Cycle

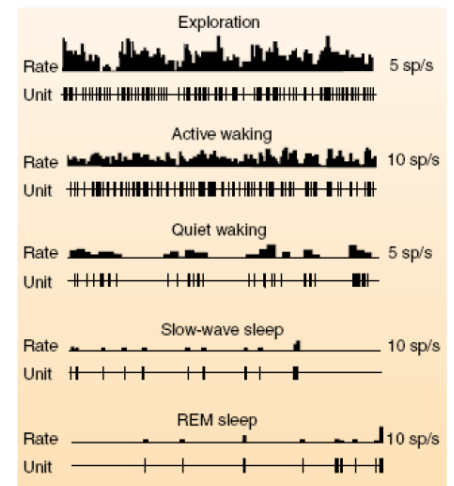
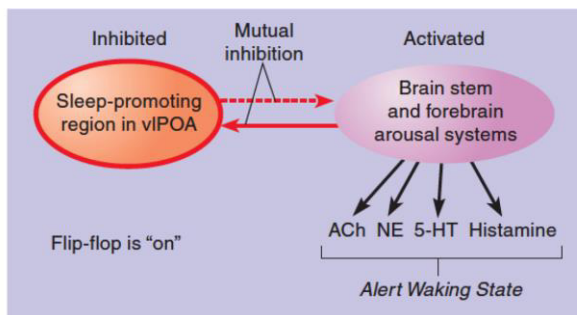


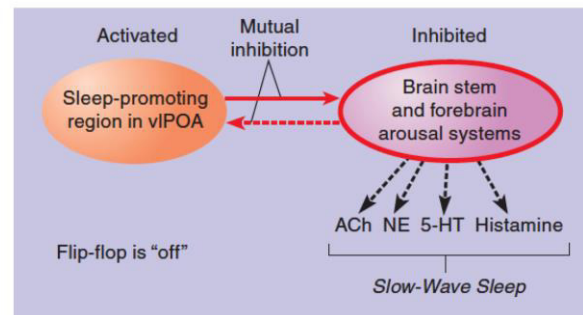
FIGURE 9.14 Orexin and the Sleep-Waking Cycle

Neuronale Kontrolle des Schlafes

- Grundidee: 2 Hirnregionen als Gegenspieler, nur jeweils einer kann aktiv sein
- WACH: ARAS = aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
- SCHLAFEND: vIPOA = ventrolaterales präoptisches Areal



(a)



(b)

FIGURE 9.15 The Sleep/Waking Flip-Flop

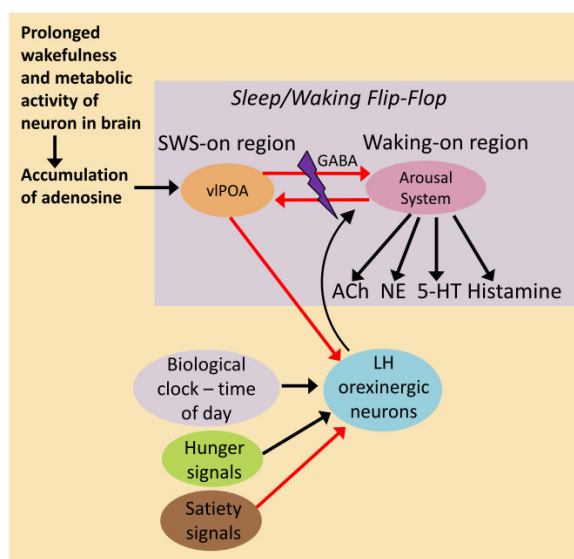


FIGURE 9.18 Adenosine, Time of Day, and Hunger



Stabilität des
flip-flop durch
GABA, Adenosin
und Orexin

Physiologie des REM-Schlafs

- u.a. desynchronisierte Hirnaktivität im EEG sichtbar, Paralyse, Augenbewegungen ...
- REM-On und -Off-Zellen:
 - **REM-On-Zellen:**
Neurone in dorsalem Pons zeigen erhöhte Aktivität (SLD = sublateraler dorsaler Nucleus)
➔ Neurotransmitter dieser REM-On-Zellen ist **Acetylcholin!**
 - **REM-Off-Zellen** in vlPAG (ventrolaterale periaquäduktale graue Masse)
 - Verbindung REM-On/REM-Off über Neurotransmitter **GABA**
- erhöhte Aktivität des limbischen Systems (Emotionen!)
- DIE klassische Traumphase, stimmt aber nicht ganz
- dauert jeweils 20-30 min pro Schlafzyklus
- aufgeweckte Personen sind schnell ansprechbar
- umfangreiche Inhibition von Motoneuronen mit Ausnahmen (→ muskuläre Paralyse)
- Blutversorgung und Sauerstoffverbrauch des Gehirns sind erhöht
- häufig Penis-Erektion, Vaginalsekretion

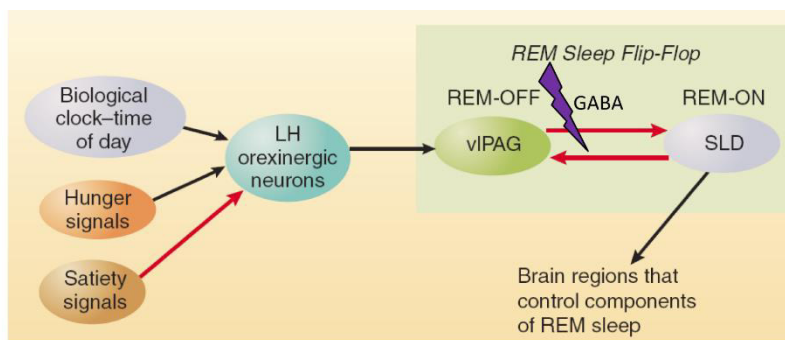


FIGURE 9.20 The REM Sleep Flip-Flop

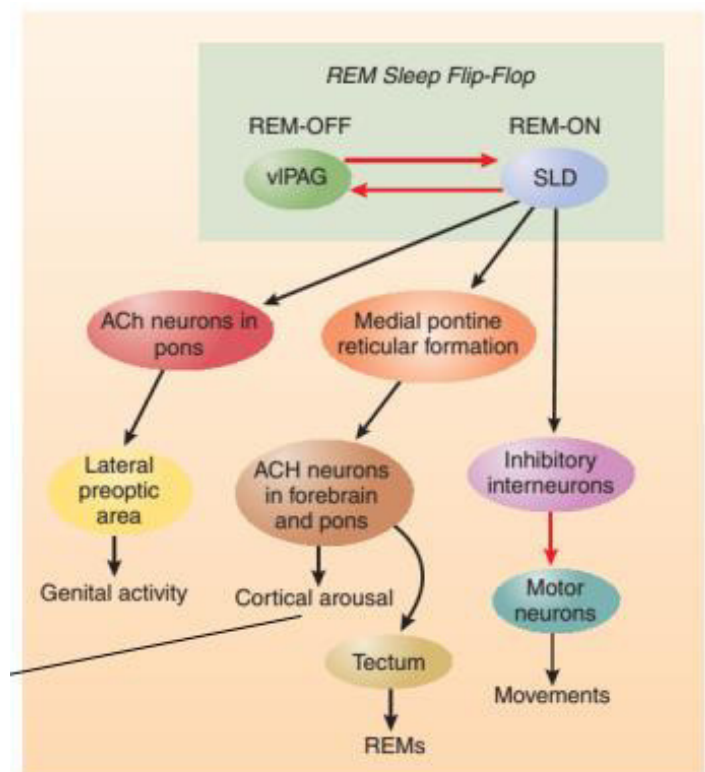


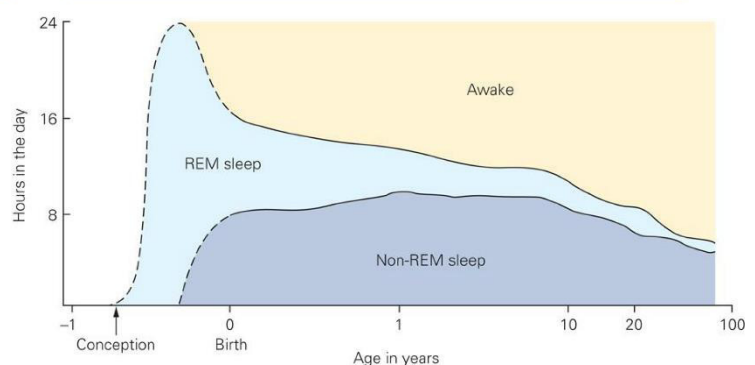
FIGURE 9.23 Control of Components of REM Sleep by the REM-On Region

Träumen

- Bildhaftigkeit entsteht durch Aktivität im visuellen Cortex, während der primäre visuelle Cortex inaktiv bleibt
- Wahrnehmung von Geräuschen, Bewegungen entsteht durch Aktivität im Cortex und Subcortex
- Kein Muskeltonus im REM-Schlaf (glücklicherweise!)

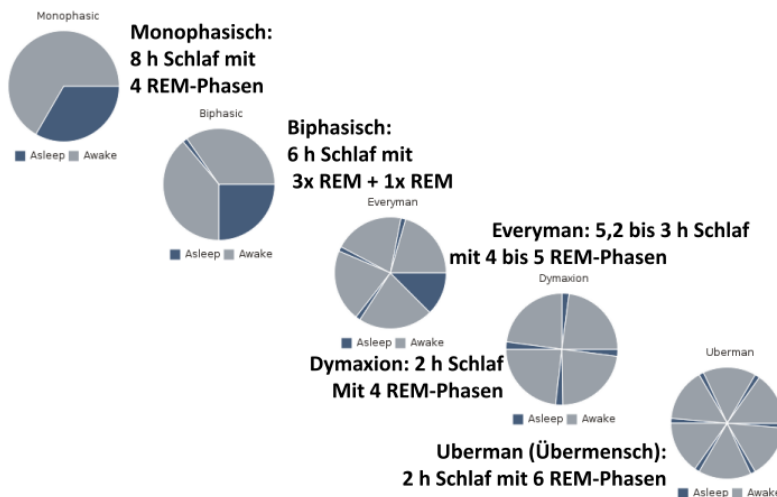
Schlafarchitektur

- Schlafdauer & REM-Anteil nehmen mit zunehmenden Alter ab
- Augenmerk auf: pränatalen REM-Anteil und Abnahme während Ontogenese



VL Schlaf

Schlafmuster



- Schlafdauer artspezifisch
- Non-REM Anteil abhängig vom Stoffwechsel (niedriger Metabolismus = wenig Schlaf)
- REM-Anteil abhängig von geistiger Aktivität (Konsolidierung von Gelerntem im REM-Schlaf)
- Spezialform: Halbbirnschlaf bei Delfinen → eine Gehirnhälfte schläft, die andere ist wach

Warum schlafen wir?

Es gibt keine einzige gesicherte Hypothese!

Im Fokus:

- Evolution (Anpassung an Erdrotation, Schutz vor Fressfeinden)
- Verarbeitung, Speicherung von Information
- **Konsolidierung v. Erlerntem**
- Regeneration d. Organe/d. Körpers
- Ontogenese (Reifung des ZNS)
- Ressourceneinsparung
- Synchronisation v. Organsystemen, Metabolismus

Gedächtniskonsolidierung

- = Prozess der Speicherung von neuen Informationen in das Langzeitgedächtnis. Es werden bestehende Nervenverknüpfungen verstärkt und neue angelegt

Deklaratives Gedächtnis:	slow wave sleep/SWS , kurze Schlafphasen (1-2 h), Schlafspindeln
Prozedurales, emotionales Gedächtnis:	REM , Schlafdauer
Sonderfall: Ältere, psychiatr. Erkrankungen:	Assoziation v. Schlafstörungen und Gedächtniskonsolidierung

Parasomnien

- Narkolepsie:
 - neurologische Erkrankung
 - Symptome:
Schlafattacken (zu unpassender Zeit), Kataplexie (Verlust Muskeltonus, häufig ausgelöst durch massiven emotionalen Stress), Schlaf-Paralyse, hypnagoge Halluzinationen

VL Schlaf

- Ursache Hypocretin/Orexin-Mangel (häufig autoimmun) → Verlust von Neuronen, die Orexin produzieren
- Insomnie / Schlaflosigkeit
 - 9% haben es regelmäßig, 25% gelegentlich Probleme einzuschlafen
 - viel häufiger: zu geringe Schlafdauer, Schlafdeprivation
 - Spezialfall: Schlaf-Apnoe
- Weitere: REM-sleep-behavior-disease, Somnambulie, Letale familiäre Insomnie, Restless legs syndrome, Pavor nocturnus (Nachtangst), Bruxismus, Enuresis nocturna, Schlafapnoe, Sleep-related eating disorder

Schlafdeprivation

- Führt zu:
Tagesmüdigkeit, Sekundenschlaf, kognitive Einschränkungen,
Halluzinationen, Schwindelgefühle, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit
Metabolische Effekte / Gewichtszunahme, höhere Affinität Drogenkonsum
Immunsuppression, Cardio-Vaskuläre Erkrankungen
Tod (Extremfall, i.e. Anwendung Folter)
- zu viel Schlaf ist auch nicht gut → Schlafentzug ist eine Behandlungsmethode bei Depressionen
- Schlafbedürfnis (gelb) steigt im Tagesverlauf an und wird im Nachtverlauf abgebaut.
- Schlafdauer Erwachsener: 6 bis 7 Stunden sind normal
- Fehlt Schlaf oder bei Verkürzung Schlafdauer akkumuliert sich das Schlafbedürfnis!

Zusammenfassung

1. Schlafen basiert auf mutualistischer Interaktion von Neuronen, die Wachheit vermitteln oder durch Adenosin inhibiert werden
2. Wachheit wird gewährleistet durch Acetylcholin (Pons, basales Vorderhirn), Noradrenalin (Locus coeruleus), Serotonin (Raphe-Kerne), Histamin (Tuberomammillare Nuclei), Orexin (Lateraler Hypothalamus)
3. SWS (slow wave sleep) wenn vlPOA (ventrolaterales präoptisches Areal) aktiviert ist (Flip-Flop-Mechanismus); Wachheit, wenn ARAS aktiv
4. REM-Schlaf durch Flip-Flop-Mechanismus zwischen SLD (sublaterodorsalem Nucleus, REM-On) und vlPAG (ventrolateraler periaquäduktaler grauer Region, REM-Off); Paralyse vermittelt durch inhibitorische Interneurone des Rückenmarks

Emotion

Was ist Emotion.....	1
Historische Emotionskonzepte.....	2
Wichtige neurale Strukturen der Emotion	4
Physiologische Reaktionen durch bestimmte Emotionen.....	6

Was ist Emotion

<u>Emotionen</u>	<u>Gefühle</u>
Physiologische Reaktionen vermittelt durch somatomotorisches, autonomes und endokrines System - ermöglichen Organismus auf bedeutsame Ereignisse zu reagieren - besitzen einen Überlebenswert (Evolution, z.B. Angst empfinden) - die meisten Tiere besitzen Emotionen	mit Emotionen einhergehende mentale Zustände - an Bewusstsein oder Vorstufen des Bewusstseins gebunden - besitzen die meisten Tiere vermutlich nicht, nur höhere Säuger

Emotionen beinhalten

- Verhaltensreaktionen, z.B. Muskelbewegungen
- vegetative Reaktionen, z.B. zur Energiemobilisierung (Sympathikusaktivität ↑, Adrenalin-, Noradrenalin-Freisetzung ↑)
- endokrine Reaktionen: unterstützen vegetative Reaktionen, Bsp.: Furcht, Aggression

Durch Emotionen werden nicht nur die momentanen **Überlebenschancen verbessert**, sondern durch **Lernen** auch zukünftige.

Kategorisierung von Emotionen

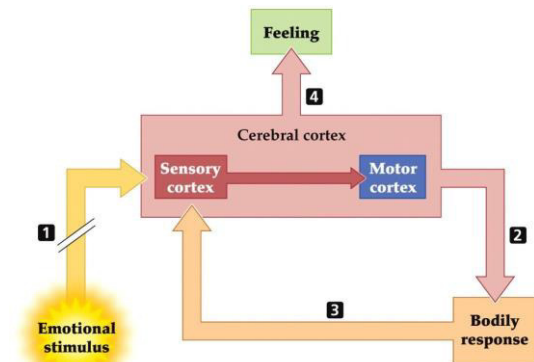
Keine einheitlichen Konzepte, Bsp.:

<u>„Basis-Emotionen“</u>	<u>„Komplexe Emotionen“</u>
kulturunabhängige, angeborene Emotionen durch bestimmte Gesichtsausdrücke erkennbar evolutionsgeschichtlich alt bei Primaten auch erkennbar z.B. Trauer, Freude, Furcht etc.	erlernt, kulturabhängig Ausdruck durch Kombi von Basisemotionen evolutionsgeschichtlich rel. Neu hauptsächlich beim Menschen z.B. Stolz

Historische Emotionskonzepte

James-Lange-Theorie (1880er) (etwas kontraintuitiv)

Stimulus → physiologische Reaktion des Körpers → Emotion



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 10.4
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

keine spezielle Hirnstruktur für Emotionen vorhanden

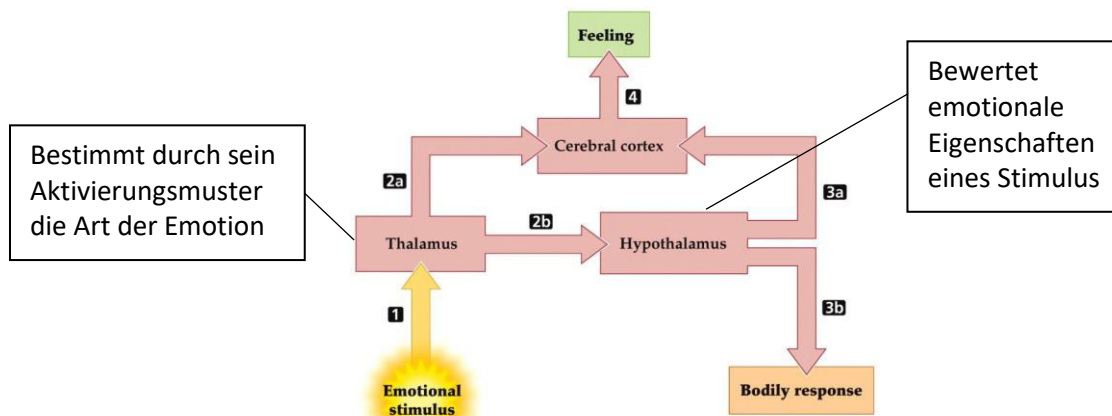
⇒ ohne Reaktionen des Körpers werden keine

Emotionen empfunden, d.h.

„man rennt nicht vor einem Bären weg, weil man Angst hat, sondern man hat Angst, weil man vor einem Bären wegrennt“

Cannon-Bard-Theorie (1920er)

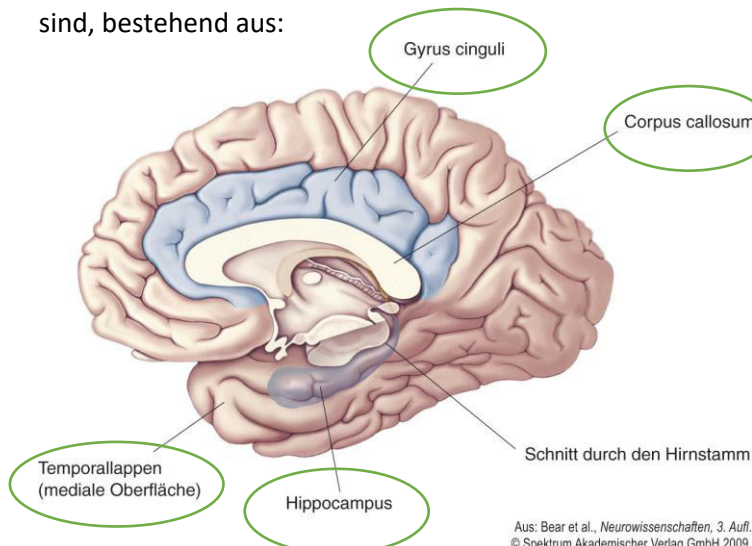
Stimulus → Emotion → physiologische Reaktion bzw. emotionaler Ausdruck



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 10.6
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Paul Broca (1878)

Lobus limbicus: Gruppe von Cortexarealen, welche in einem Ring um den Hirnstamm angeordnet sind, bestehend aus:



- bei allen Säugern vorhanden
- erst später Entdeckung der Bedeutung bei Emotionen, Assoziation des Begriffs *limbisch* mit Emotionen

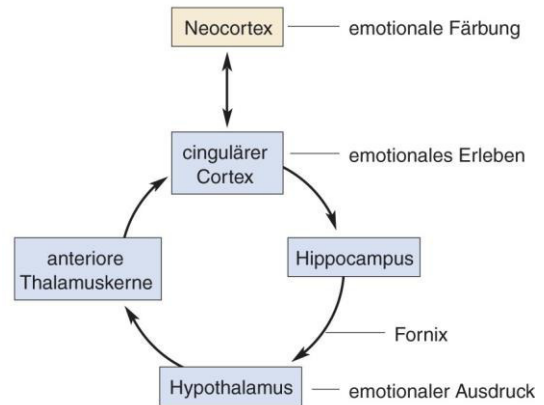
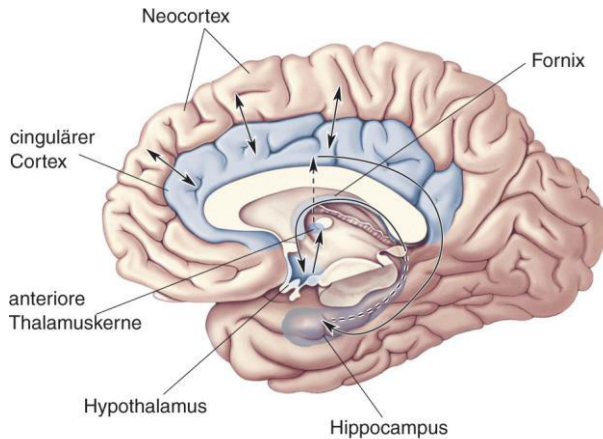
Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

James Papez (1930er): „Papez-Kreis“

Emotionssystem, das den Cortex mit dem Hypothalamus verbindet (gegenseitig beeinflussbar) →

Verbinden von emotionalem Erleben und emotionalem Ausdruck

Papez-Kreis ist bidirektional → mit James-Lange- und Cannon-Bard-Theorie vereinbar



Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Klüver-Bucy-Syndrom

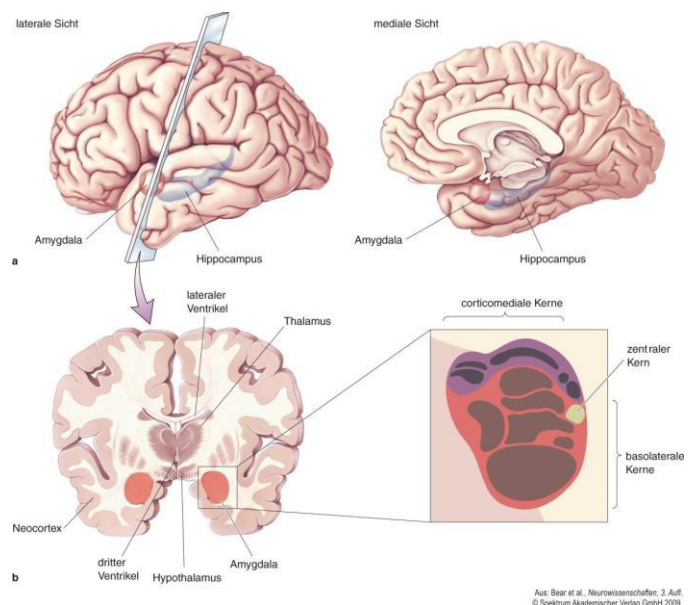
Entfernung des Temporallappens bei Affen löst Verhaltensanomalien auf (verminderte Aggressivität & Angstreaktionen, gestörtes Sexualverhalten), ebenfalls bei Menschen mit Läsionen des Temporallappens

Klüver-Bucy-Syndrom = alle Verhaltensanomalien bei Temporallappenschädigung/-entfernung

- **Präfrontalcortex & Amygdala als Schlüsselstrukturen** bei Emotionsverarbeitung

Zusammenfassung:

- 1) Schaltkreise und ihre Komponenten, die Emotionen und Gefühle hervorbringen, kaum bekannt und sehr komplex
- 2) Vorstellung eines in sich geschlossenen Schaltkreises, der Emotionen hervorbringt, nicht zutreffend
- 3) Hippocampus nicht in erster Linie für Emotionen relevant
- 4) Hypothalamus relevant bei Emotionsverarbeitung
- 5) Präfrontalcortex & Amygdala als Schlüsselstrukturen



Amygdala und Aggression:

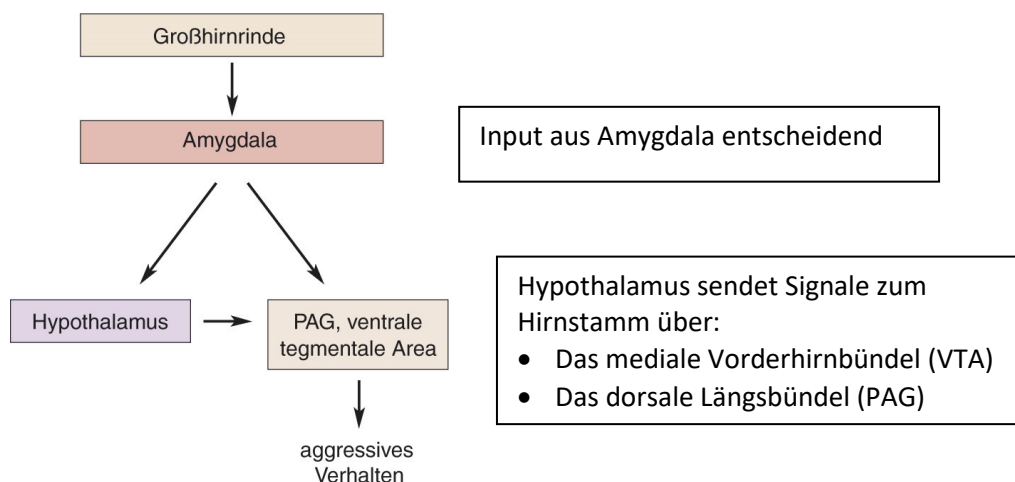
- Amygdala-Läsionen → Aggressionsverhalten ↓
- **Elektrische Stimulation** der Amygdala führt zu Erregungszuständen und **affektiven Aggressionen**
- **Affektive Aggression** = dient zum Eindruck schinden: Lautäußerungen, bedrohliche od. defensive Körperhaltung, dabei **hohe Sympathikusaktivität**
- **Beuteaggression** = Angriffsverhalten, um Nahrung zu erbeuten (Jagd), dabei **geringe sympathische Aktivität**

Frontale Lobotomie

= Zerstörung der Amygdala durch elektrische Ströme oder Injektion neurotoxischer Lösungen

- im frühen 20. Jhd. oft bei Läsionen im Temporallappen zur Behandlung von Angststörungen, Neurosen, Aggressionen genutzt, heute nur noch in schlimmen Fällen

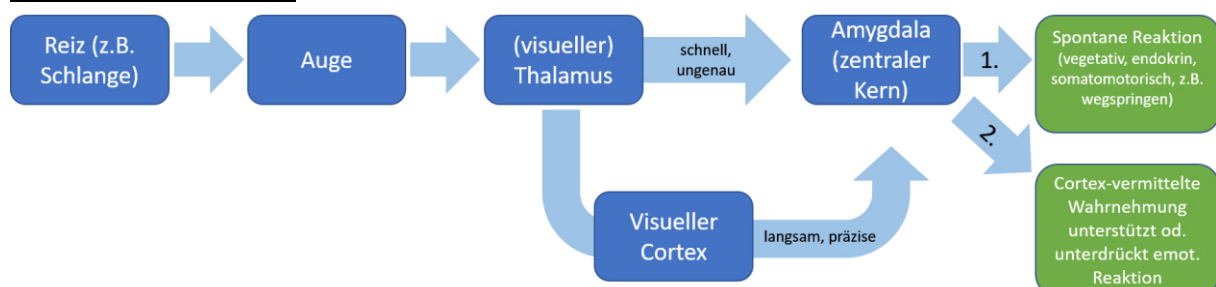
Vereinfachter neuronaler Schaltkreis für Aggression:



Amygdala und Angst/Angsterkennung:

- **Elektrische Stimulation** der Amygdala führt zu erhöhter Angst, Aggression und Unruhe (Wachheit)
- Messbar höhere Amygdala-Aktivität beim Betrachten von ängstlichen Gesichtsausdrücken
- Urbach-Wiethe-Syndrom: genetisch bedingte Erkrankung, „Verkalkung“ der Amygdala
- Läsion der Amygdala → kein Angstepfinden und keine Angsterkennung in Gesichtern

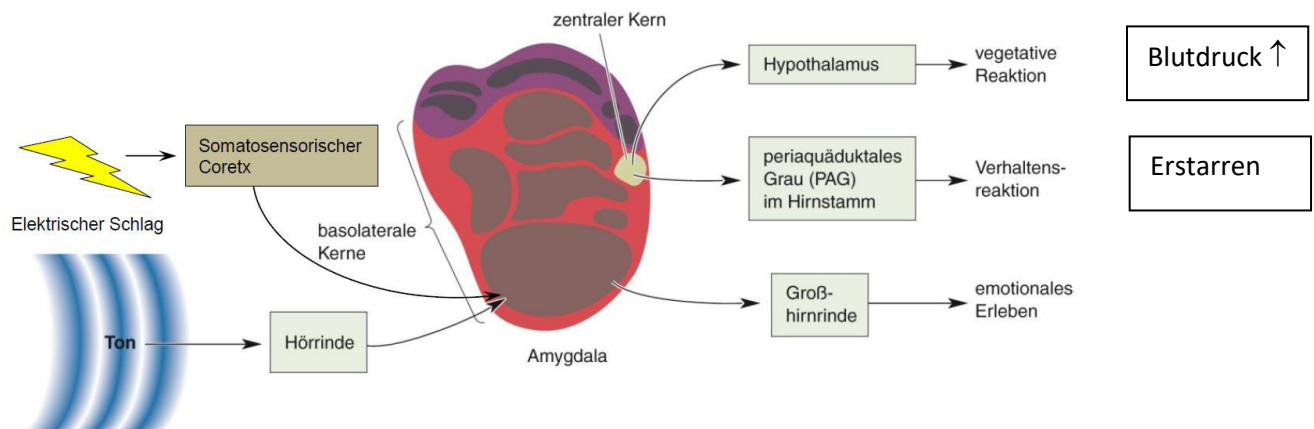
Emotionale Schaltkreise



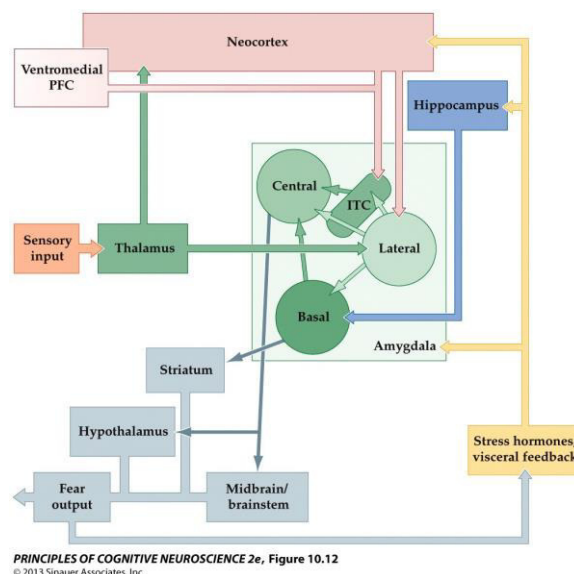
Physiologische Reaktionen durch bestimmte Emotionen

Furchtkonditionierung

Bsp.: Ratte in Kiste mit Ton und Elektroschocks konditioniert



Eingänge: verarbeitende Cortex-Areale projizieren in basolaterale Kerne → Signal zum zentralen Kern
 → Efferenzen aus Amygdala laufen in den **Hirnstamm** (PAG, Verhaltensreaktion), den **Hypothalamus** (autonome Reaktion des VNS und endokrine Reaktion) und in die **Großhirnrinde** (bewusste Wahrnehmung → „Gefühle“)



- In der Amygdala werden Ton und elektrischer Schlag verarbeitet, Ort des Lernens: Amygdala Teil bei Assoziationsbildung zwischen neutralem und verstärkendem Stimulus
- Bei sensorischem Input, der die Emotion Angst auslöst, werden Stresshormone frei, die zur verstärkten Konsolidierung des Ereignisses führen
- ➔ Gelernte Furcht: Erinnerung an emotionales Ereignis besonders lebhaft, aufgrund von synaptischen Veränderungen in den basolateralen Kernen (**synaptische Plastizität**)
- Gesteigerte Gedächtnisleistung im Zusammenhang mit emotionalen Bildern und verstärkte Amygdala-Aktivität

→ Beeinflussung physiologischer Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck) = Emotion

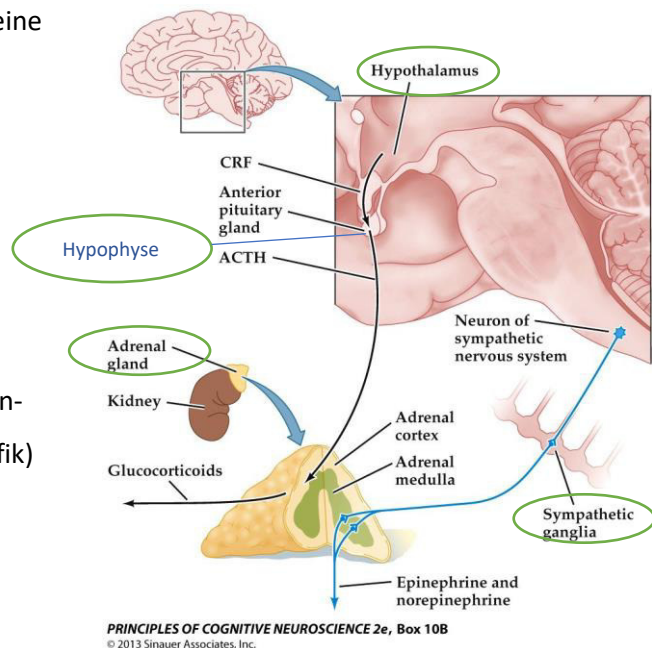
Emotionen und Gedächtniskonsolidierung

- Blitzlicht-Erinnerung: Gedächtnisinhalt mit emotionaler Färbung → Verbindung mit emotionalem Ereignis
- Neuromodulatorischer Einfluss der Amygdala auf Strukturen des limbischen Systems und des Präfrontalcortex → **neuronale Projektionen und Verstärkung durch Hormon-Ausschüttung**
- Stresshormone als Verstärker → Langsamere Wirkung als axonale Projektionen
- Hormonausschüttung durch Nebenniere (adrenal gland) nach Aktivierung durch Hypophyse: **Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol**
- Adrenalin und Noradrenalin aktivieren β -adrenerge Rezeptoren in Peripherie → Weitergabe der Informationen an ZNS → verstärkte Konsolidierung von Gedächtnisinhalten

Stress / HPA-Achse

Psychologische und physische Antwort auf eine Bedrohung der Homöostase

- Ausgelöst durch Stressor
- Stressantwort: endokrin, neural, immunologisch
- Auslösen einer Stressantwort durch **Angstkonditionierung**
- **HPA-Achse** (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, grün in Grafik) aktiviert
- Hypothalamus bildet Corticotropin-Releasing-Hormon (**CRH**)
- CRH wirkt auf Hypophysenvorderlappen
- Hypophyse bildet adrenokortikotropes Hormon (**ACTH**)
- ACTH wirkt auf Nebennierenrinde
- Nebennierenrinde bildet **Cortisol** (Wirkung: **Förderung der Gluconeogenese aus Proteinen, Blutzuckerspiegels**↑, **Hemmung von Immunfunktionen, Negative Rückkopplung auf ACTH-Ausschüttung**)
- Amygdala ist sensitiv für Glucocorticoide
- Positiver *feedback loop* auf HPA-Achse (Stress)



- Chronischer Stress führt zu erhöhter glutamaterger Transmission in der Amygdala → **Verstärkte Angstkonditionierung**
- Bei Amygdala-Läsion oder Blockierung von β adrenergen Rezeptoren: Beeinträchtigung des Gedächtnisses an emotionale Komponenten einer Geschichte
- **Posttraumatische Stresserkrankungen/-konsolidierung:** „Wiedererleben“ des traumatischen Ereignisses, erhöhte Erregbarkeit, Angstzustände, Depressionen, verstärkte Furchtkonditionierung, chronischer Stress, z.B. bei Soldaten

Neurologische und psychologische Erkrankungen

Alzheimer Disease (AD)	1
Schlafanfall	4
Morbus Parkinson	5
Chorea Huntington	6
Prion-Erkrankungen	7
Schizophrenie	8

Alzheimer Disease (AD)

- Beschrieben durch Alois Alzheimer 1906
- fortschreitende Erkrankung des Gehirns mit irreversiblen morphologischen und biochemischen Veränderungen von Hirnarealen

Symptome: v.A. Beeinträchtigung des **deklarativen Gedächtnisses**



Morphologische Veränderungen:

Hauptsächlich betroffene Hirnareale:

- **Hippocampus**
- **Neocortex**
- Entorhinalcortex
- Nucleus basalis

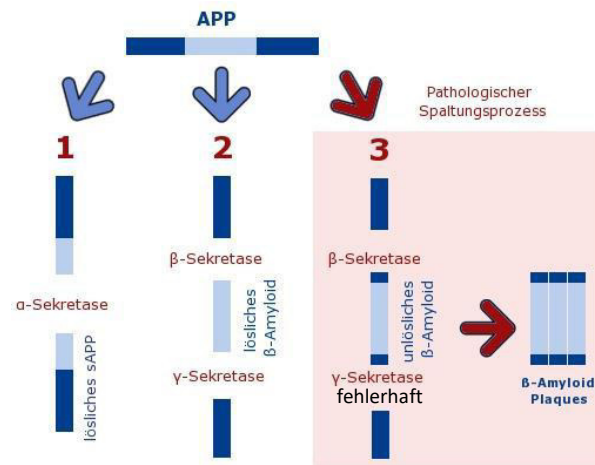
Atrophie: Gehirngewebe schrumpft

- Besonders in frontalen, temporalen und parietalen Bereichen
 - Verringerte Gehirnmasse
 - Vergrößerte Ventrikel
 - Tiefere, erweiterte Gyri, verschmälerte Sulci

Amyloid-Plaques: Amyloid = Protein-Fragmente, die der gesunde Körper herstellt und zersetzen und wieder abtransportieren kann

- Bestehen hauptsächlich aus A β -Peptiden, die aus APP (Amyloid-Vorläuferprotein) gebildet werden

- APP ist großes Transmembranprotein (in Dendriten, Zellkörper, Axonen vorhanden), das durch Sekretasen (α , β , γ) geschnitten wird, wobei verschiedene Amyloids entstehen können (s. Grafik)
- zwei Formen des A β -Peptids
 - 1) A β 40 (normal 90%, AD 60%), kurz, 40 AS
 - 2) A β 42 (normal 10%, AD 40%), lang, 42 AS, ordnet sich schnell zu Amyloid-Fibrillen an, toxisch

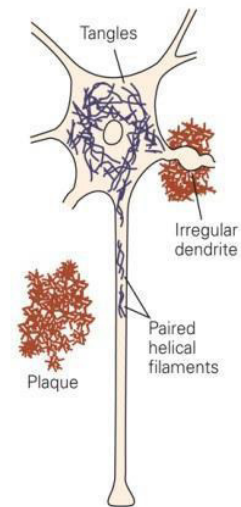


Bei AD:

- Vermehrte Bildung von unlöslichem **β -Amyloid**: wird nicht zersetzt
→ lagert sich zu harten Proteinaggregaten in **β -Faltblattstruktur** zusammen
- **Extrazellulär**, um Neurone herum, umgeben von verdickten Axonen und Dendriten
- Führen Entzündungsreaktion herbei

Neurofibrilläre Tangles: unlösliche Fasern (α -Helix) im Zellkörper und in Dendriten

- **intrazellulär**
- bestehen hauptsächlich aus **Tau-Protein**
- dienen zur **Stabilisierung der Mikrotubuli** (Mikrotubuli ist wichtig für intrazellulären Transport)



Bei AD: pathologisch verändertes Tau-Protein

- unlöslich, hyperphosphoryliert und nicht an Mikrotubuli gebunden → Zerfall
- Tau-Proteinfragmente lagern sich zu Aggregaten zusammen → Neuron degeneriert
- keine Mutation des Tau-Gens bei der vererbten Form von AD gefunden
- Symptome der AD korrelieren z.T. mit der Anzahl und Verteilung der Tangles
- Tangles auch bei anderen Demenzformen
- AD eventuell von Tangles und Amyloid-Plaques verursacht

Genetische und nicht-genetische Faktoren von AD

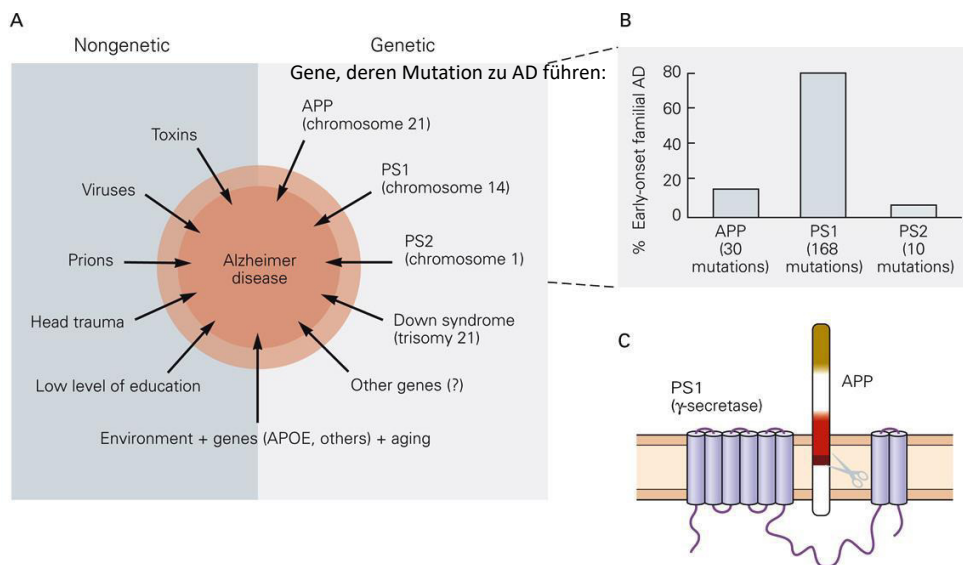


Figure 59-13 Environmental and genetic factors in Alzheimer disease.

A. Environmental and genetic factors. (ApoE, apolipoprotein E; APP, amyloid precursor protein; PS1, presenilin-1; PS2, presenilin-2.)

B. Specific genes involved in early-onset Alzheimer disease (AD).

C. Presenilin-1 is associated with APP proteins within the plasma membrane.

Genetische Faktoren:

- **APP-Gen:** liegt auf Chromosom 21, Menschen mit Trisomie entwickeln regelmäßig AD ab 40 J., erhöhte APP-Gen-Dosis erhöht AD-Risiko
- **Vererbte Form:** selten (2%), meist einfache, dominante Mutationen in APP-, Presenilin1- und Presenilin2-Gen (Präseniline sind Teil der γ -Sekretase); Mutationen beeinflussen die Spaltung von APP $\rightarrow$ mehr A β 42 gebildet
- Mutationen in den **Präsenilin1- und 2-Genen**
- **ApoE-Gen** (codiert Transportprotein, entfernt A β 42): zeigt Polymorphismus: 3 Allele (ApoE2, ApoE3, ApoE4)
 - ApoE3: normale Form; häufigstes Vorkommen 55-65 %
 - Menschen mit ApoE4-Allel: hohes Risiko für AD; 1-5% Vorkommen

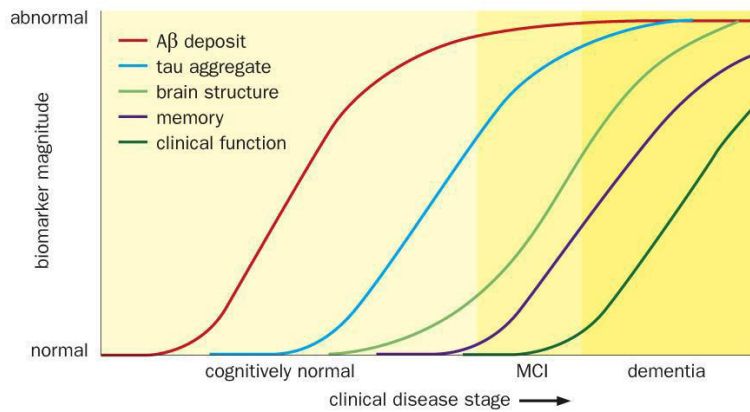
- $\rightarrow$ Spaltung von APP scheint wichtige Rolle bei Entwicklung der familiären Form der AD zu spielen, vermutlich auch bei den nichtfamiliären Formen der AD
- $\rightarrow$ Entwicklung von Medikamenten zur Auflösung von Amyloid-Plaques
- $\rightarrow$ **Kausaler Zusammenhang zwischen Plaques und AD-Symptomatik nicht gesichert**

Diagnose

Präsymptomatische Diagnose unsicher

Bildgebende Verfahren:

- MRI: Veränderungen im medialen Temporalcortex und Hippocampus
- PET: Visualisierung von Amyloid-Plaques
 - Pittsburgh compound B (PIB): radioaktiver A β -Marker
- Beachte Selektivität und Sensitivität von Diagnoseverfahren! (vgl. Abb. unten)



Therapie

- 1) **Symptomatische Behandlung; keine Heilung**, Standardmedikation
Partielle Kompensation von Störungen des cholinergen Systems des Vorderhirns
→ bei AD stark beeinträchtigt
→ Acetylcholinesterase-Inhibitoren (verhindern Abbau von Acetylcholin): geringe Verbesserung kognitiver Leistungen
- 2) **Reduktion der β -und γ -Sekretaseaktivität**
→ Präklinisch erfolgreich (an transgenen Mäusen)
→ Probleme: β -und γ -Sekretasen nicht APP-selektiv → **Nebenwirkungen auf Immunsystem** (bspw. Vermindert γ -Sekretase-Inhibitor Bildung von T-und B-Zellen) ☹️
- 3) Immunisierung mit Antikörpern ($A\beta$ -Antikörper)
→ In transgenen Mäusen erfolgreich: $A\beta$ -Konzentration und Amyloid-Plaques ↓, kognitive Beeinträchtigung ↓
→ Klinisch nicht erfolgreich, aus ethischen Gründen nicht umsetzbar ☹️
→ Vermutlich wenig Zukunft

Alternativen: Tau-Protein: Blockade der Hyperphosphorylierung; Hippocampus-Implantat (Tierstudien)

Schlafanfall

akute Unterbrechung der Durchblutung eines begrenzten Gehirnbereichs bzw. Blutung im Gehirn

Risikofaktoren

- Arteriosklerose
- Bluthochdruck
- Rauchen
- Diabetes
- hohe Cholesterinwerte

Mögliche Symptome

- Beeinträchtigung der Wahrnehmung
- Halbseitenlähmungen

Arteriosklerose: = chron. Fortschreitende, degenerative Veränderungen an Wänden arterieller Gefäße; meist ausgehend von Intima; gekennzeichnet durch Verdickung, Verhärtung, Elastizitätsverlust & Einengung des Gefäßlumens; Plaques durch Ablagerung von Cholesterin, Fettsäuren, Kohlenhydraten, Blutbestandteilen & Bindegewebsblutungen

Bildgebung: Röntgen mit Kontrastmittel (für Verengungen unter Schädelknochen), Duplexsonografie (für Verengung der Halsschlagader)

- Gesichtsfelddefekte
- Doppelbilder
- sensomotorische Ausfallerscheinungen
- Beeinträchtigung des Sprachvermögens
- Beeinträchtigung des Gedächtnisses
- neuropsychologische Defizite, wie Aphasie oder Apraxie

Ursachen

Hämorrhagischer Schlaganfall = Blutungen im Gehirn

- Bluthochdruck, Blutgefäßmissbildung, Ruptur

Blutansammlung → Kompression → Druckerhöhung → Minderdurchblutung → Nervenzellschädigung

Ischämischer Schlaganfall = Minderdurchblutung des Gehirns → häufiger (ca. 70 %)

- Blutgefäß durch Thrombus oder Embolus (von Thrombus abgebrochen) verstopft
- beeinträchtigt Ionenpumpenaktivität der Nervenzellen, **vermehrte Freisetzung von Glutamat** (verbraucht Energie), erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration → neuronale Zellschädigung, Schwellung der Dendriten, Absterben der Zelle → **Exzitotoxizität** (= Tod von Nervenzellen durch andauernde Reizüberflutung ausgelöst durch einen Neurotransmitter)

Therapie

Schnelle Therapie wichtig!

- 1) Thrombus: medikamentöse Auflösung oder operative Entfernung des Blutgerinnsels
 - **tPA** (tissueplasminogenactivator): löst bei Gabe in den ersten 3h nach Schlaganfall Blutgerinnsel auf, aber **toxische Eigenwirkung** im ZNS (bei geschädigter Blut-Hirn-Schranke) 😞
 - **Desmoteplase** (Plasminogen-Aktivator aus Fledermausspeichel): keine exzitotoxische Eigenwirkung
- 2) Bewegungstraining, bspw.:
 - **Constraint induced movement therapy (CIMT, auch Taub'sche Therapie)**: manuelle Einschränkung gesunder Gliedmaßen während beeinträchtigte Gliedmaßen benutzt werden müssen → verstärkte Expression von Doublecortin (Neurogenesemarker) in betroffenen Hirnarealen → Reorganisation neuronaler Pfade im Gehirn & Neubildung von Neuronen (z.B. in Basalganglien)

Morbus Parkinson

- Beschrieben durch James Parkinson 1817
- Zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (1% aller Menschen über 50 J.)

Symptome:

treten erst ca. 20 Jahre nach Einsatz der Degeneration auf (neurale Systeme sind sehr kompensationsfähig!)

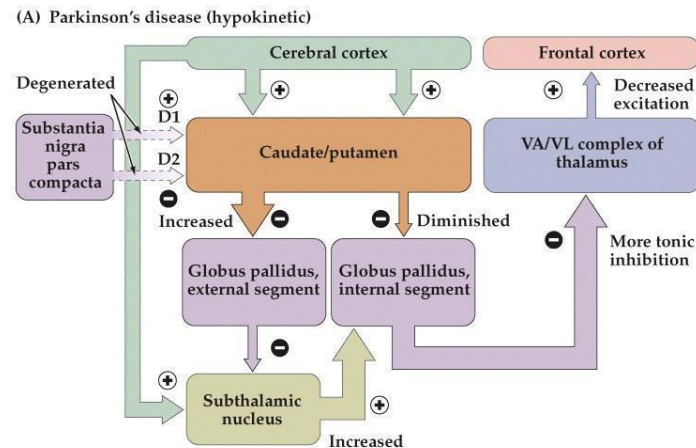
- Massive Störung in der Ausführung willkürlicher Bewegungen (Akinesie)
- Ruhetremor
- Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie)

- Kognitive Defizite

Ursachen

Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra (Ursache unbekannt)

- ungenügende Dopaminproduktion
- Verringerung der Dopamin-Transmission im Striatum
- Überaktivität des Nucleus subthalamicus und des Globus Pallidus durch verringerte Inhibition (indirekter Weg ins Striatum wird weniger gehemmt → Tremor) während direkter, motorikfördernder Weg weniger aktiviert wird → Bewegungsarmut



Therapie

- 1) **Pharmakologisch:** Stimulation der Dopamintransmission
 - Gabe von **L-Dopa** (Dopamin-Vorstufe), passiert Blut-Hirn-Schranke, Umwandlung in Dopamin → **Goldstandard** bei Parkinson-Behandlung
 - oder Gabe von **Dopamin-Agonisten**, binden an Dopamin-Rezeptoren und aktivieren sie
 → Degeneration von Dopaminneuronen wird nicht aufgehalten ☹️
- 2) **Restaurative Behandlungen**
 Transplantation von Stammzellen oder genetisch veränderten Zellen (in experimenteller/klinischer Erprobung)
 → oftmals werden transplantierte Neurone ebenfalls von Degeneration betroffen
- 3) **Deep Brains Stimulation (DBS)**
 - Reduktion der Überaktivität des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus
 - Bilaterale Implantation von Elektroden, Generatoren in der Brust erzeugen elektrisches Signal → Übertragung durch subcutane Kabel auf Elektroden
 - Meist Kombination aus DBS und medikamentöser Behandlung
 - Empirische Einstellung der Stimulationsparameter
 - Inhibition pathophysiologischer, unregelmäßiger Aktivitätsmuster / Generation regelmäßiger Aktivitätsmuster
 → Genauer elektrophysiologischer Effekt noch unklar, aber Abschwächung der Symptome funktioniert

Chorea Huntington

- beschrieben durch George Huntington 1872
- autosomal, dominant vererbte, progressiv verlaufende Krankheit mit Bewegungsstörung

Symptome

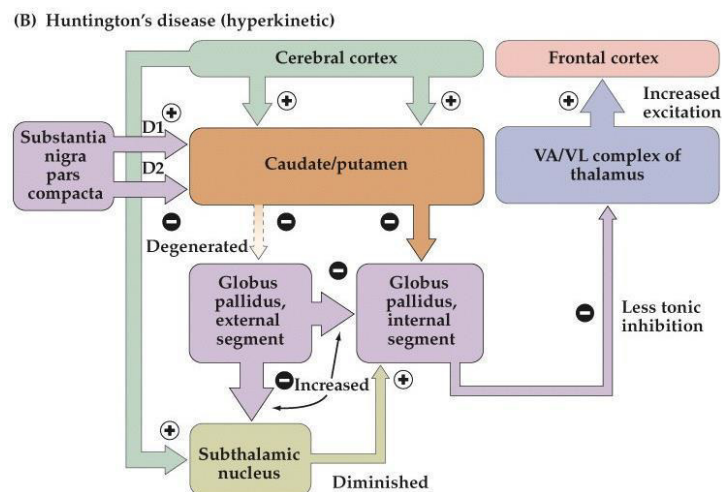
treten meist erst im Erwachsenenalter auf

- Hyperkinesie und Dyskinesie
- „Chorea“ = unwillkürliche Muskelzuckungen und rasche unkontrollierbare Bewegungen verschiedener Körperteile
- Stimmungs-, Gedächtnis- und Persönlichkeitsveränderungen
- Demenz

Ursachen

zu häufiges Auftreten (krank: 200x, normal: 10-30x) sich wiederholender Genabschnitte im Gen für das Protein Huntingtin

- ➔ gestörte Expression des Proteins Huntingtin
- ➔ lagern sich zu Aggregaten (haupts. im Putamen des Striatum) zusammen ➔ toxisch
- ➔ Funktion des indirekten Weges eingeschränkt, Disinhibition des direkten Weges verstärkt (hemmende Signale aus den Basalganglien, die unwillkürliche Bewegungen unterdrücken, verringert)
- ➔ massiver Neuronenverlust im Nucleus caudatus, Globus Pallidus & Cortex



Therapie

keine ursächliche Therapie verfügbar

Pharmakologisch: Gegensätzlich zur Parkinsontherapie: Dopamin inhibieren!

- Dopamin-**Antagonisten** (z.B. Haloperidol, Sulpirid)
- Gabapentin erhöht GABA-Freisetzung (verstärkt inhibitorische Signale)

Prion-Erkrankungen

- postuliert von Stanley Prusiner 1982
- fortschreitende, tödliche und unbehandelbare neurodegenerative Krankheiten

= transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathien

➔ schwammartige Veränderungen im ZNS (v.a. Cortex)

- Astrogliose: übermäßiges Wachstum & Wucherung von Astrozyten (Marker für neuropathologische Veränderung)
- Neuronen-Verlust
- Amyloid-Plaques

Unterscheidung in Erkrankungen

beim Tier:

- Scrapie (Schaf)
- Bovine spongiforme Enzephalopathie (übertragbar auf den Menschen) → Rinderwahnsinn

beim Menschen: sporadisch/familiär/übertragbar

- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
- Kuru (Ausbreitung durch Kannibalismus)

Symptome

- motorische & kognitive Störungen
- v.a. Demenz (schnell fortschreitend)
- tödlicher Verlauf

Ursache

Prion-Protein: pathologische Form des körpereigenen Proteins PrP^C, infektiöses Partikel, kein Lebewesen, enthält keine Nukleinsäure

PrP^C findet sich haupts. im Gehirn, auf Oberfläche von Zellen des ZNS, in Membran verankert

- ➔ bei Kontakt mit krankheitserregender Isoform **PrP^{Sc}** (erhöhter β -Faltblatt-Anteil in Sekundärstruktur) kommt es zur „Autokatalyse“ **PrP^C → PrP^{Sc}** (Mechanismus unbekannt)
- ➔ akkumuliert um Synapsen
- ➔ **PrP^{Sc}-Plaques**
- ➔ lagern sich im Hirngewebe ab → Apoptose → Löcher (schwammartige Struktur entsteht)

Therapie

- ursächliche Therapie nicht verfügbar → symptomatische Behandlung
- langfristiges Ziel: **Unterbrechung der Umwandlung von PrP^C zu PrP^{Sc}, Stabilisierung der PrP^C-Struktur**
- Amyloid-Plaques finden sich auch in anderen neurologischen Erkrankungen (z.B. Alzheimer, Parkinson)
- Prione widerstehen Standarddesinfektionsverfahren und stellen Risiken für Chirurgen, Pathologen und Techniker dar

Schizophrenie

psychische Störung, „gespaltener Geist“, betrifft rund 1 % der Bevölkerung

Symptome

„Positiv“-Symptome (es ist etwas zu viel): anomales Denken und Verhalten

- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen
- Desorganisierte Sprache

„Negativ“-Symptome (es fehlt etwas): Fehlen von normalerweise vorhandenen Reaktionen

- verringerte Emotionalität
- Sprachverarmung

Kognitive Symptome

- Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt
- Aufmerksamkeit reduziert

Epidemiologie

- mehr Erkrankungen in der Stadt als auf dem Land
- saisonaler Effekt des Geburts-Zeitpunkts, v.a. in Städten (Februar-Mai)
- prä- und postnataler Effekt viraler Infektionen
- pränatale Fehlernährung
- Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt (Blutversorgung des Fötus)
- Vitamin-D-Mangel

Neurobiologische Korrelate

- familiäre Häufung
- genetische Prädisposition + auslösende Umweltfaktoren
- ausgeprägte strukturelle Veränderungen: Defizite im dorsolateralen Frontalcortex und temporalem Gyrus
- größeres Ventrikel-Gehirn-Verhältnis bei Erkrankten
- defekte Myelinscheiden; Verringerung dendritische & axonaler Verschaltungen
- Anstieg der Neuronen-Dichte im Cortex
- Verlust von Zellkörpern im Thalamus
- ➔ Ursachen oder Folge unklar

Dopamin-Hypothese

- **psychotische Episoden durch Hyperaktivität des dopaminergen Systems bedingt**
- Schizophrenie zeigen Fehlfunktionen des Dopamin-Systems
- hohe Dosen von Amphetamin induzieren Schizophrenie-ähnliche Symptome
- Dopamin-Antagonisten verringern positive Symptome
- vermutlich nicht Ursache der Schizophrenie

Glutamat-Hypothese

- **Auslösen von Schizophrenie durch verringerte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren**
- Phencyclidin (PCP) erzeugt positive und negative Schizophrenie-Symptome
- PCP blockiert NMDA-Rezeptoren
- Nachweis im Tierversuch durch Verabreichen von PCP oder bei genetisch modifizierten Mäusen mit weniger NMDA-Rezeptoren: beobachtbare Verhaltensänderungen (meiden von arttypischem Sozialkontakt)
- viele Symptome im Tierversuch nicht nachweisbar

Therapie

- **D2-Rezeptor-Antagonisten** (typische Neuroleptika, erste Generation) lindern positive Symptome, starke parkinsonähnliche Nebenwirkungen 😞
- **atypische Neuroleptika** („zweite Generation“) mit weniger Nebenwirkungen, lindern auch negative Symptome

10. Kognition

Definitionen: mehrdeutiger Begriff!

- Höhere „geistige“ Prozesse (Denken, Problemlösen, ...)
- Verarbeitungsprozesse zwischen Sensorik (Reiz) und Motorik (Reaktion)

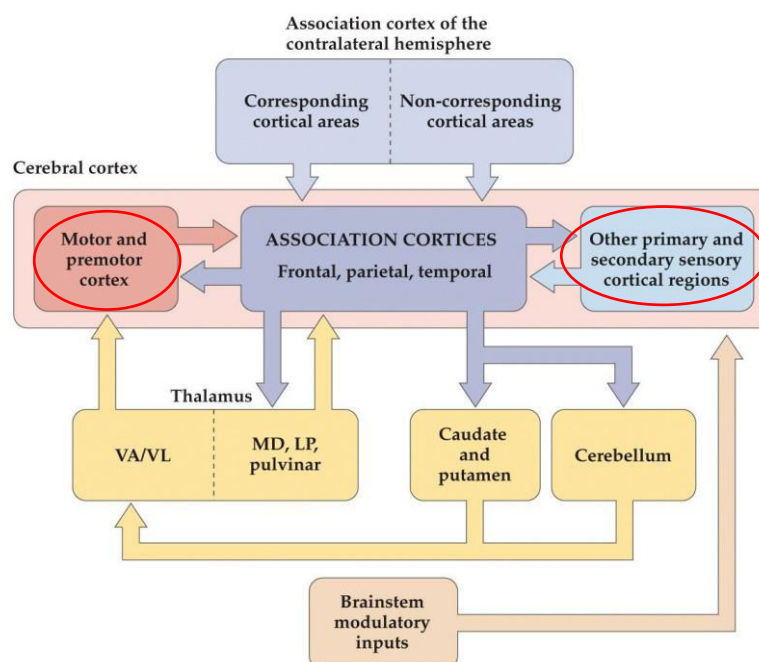
Rolle des Assoziationskortexes

- Es gibt Assoziationscortices im Parietal-, Temporal- und Frontallappen
- Macht einen großen Anteil der Hirnfläche aus
- Verknüpft Informationen (Assoziationsbildung)
- Verarbeitungsprozesse zwischen Sensorik und Motorik (=Kognition), dies umfasst:
 - o Bearbeitung komplexer Stimuli und Identifikation relevanter Merkmale
 - o Erkennung von Objekten
 - o Planung angepasster Reaktionen

Aufbau der Assoziationscortices

- meist 6 Zellschichten mit verschiedenen charakteristischen Eigenschaften
- Schichten 1-4: Input aus primären und sekundären Cortex
- Schichten 5+6: Output → Information geht raus
- Abweichender Aufbau z.B. im Hippocampus

Verbindungen der Assoziationscortices

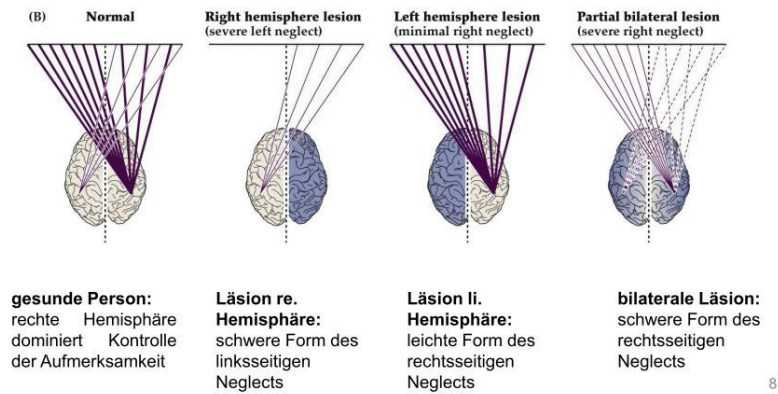


NEUROSCIENCE 5e, Figure 26.4
© 2012 Sinauer Associates, Inc.

Parietaler Assoziationskortex

- Hier wird Aufmerksamkeit generiert/verarbeitet
- bei Schädigung: Neglect-Syndrom
 - o Objekte in einem Teil der Umgebung werden ignoriert, obwohl visuelles, somatosensorisches und motorisches System intakt
 - o Beeinträchtigungen meist bei Schädigung im rechten Parietalcortex

- Läsionen im linken Parietalcortex können meist vom rechten kompensiert werden



- enthält „Aufmerksamkeitsneurone“, die ihre Aktivität steigern, wenn die Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli gerichtet wird
- Experiment: je größer die signalisierte Belohnung, desto eher wird die Aufmerksamkeit auf ein Objekt gerichtet und desto höher ist die Feuerrate bestimmter Neurone im Parietalcortex

→ Temporaler und frontaler Assoziationskortex wurde nicht mehr behandelt, da keine Zeit mehr; ist somit auch nicht klausurrelevant